(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) **1-0048437**

(51)[2020.01] **A61P 11/00**; C07D 487/04; A61K 31/5355; A61K 31/5377; A61P 11/14; C07D 239/94; C07D 401/12; C07D 403/12; C07D 405/12; C07D 409/12; C07D 413/04; C07D 413/12; C07D 413/14; C07D 417/12; A61K 31/517; A61K 31/519

(13) **B**

(21) 1-2021-07969
(22) 28/05/2020
(86) PCT/EP2020/064913 28/05/2020
(87) WO2020/239951 03/12/2020
(30) 19177604.6 31/05/2019 EP; 19201168.2 02/10/2019 EP
(45) 25/07/2025 448
(43) 25/03/2022 408A
(73) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)
Via Palermo 26/A 43122 Parma, Italy
(72) BRUNO, Paolo (IT); BIAGETTI, Matteo (IT); FIORELLI, Claudio (IT); PIZZIRANI, Daniela (IT); PALA, Daniele (IT); RONCHI, Paolo (IT); BAKER-GLENN, Charles (GB); VAN DE POËL, Hervè (FR); HIRST, Kim, Louise (GB).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DẪN XUẤT AMINO QUINAZOLIN LÀM CHẤT ỨC CHẾ P2X THỤ THỂ PURINERGIC 3 (P2X3) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(21) 1-2021-07969

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I ức chế P2X thụ thể purinergic 3; cụ thể sáng chế đề cập đến các hợp chất mà là dẫn xuất amino quinazolin, phương pháp điều chế các hợp chất này, và dược phẩm chứa chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc điều trị nhiều rối loạn liên quan đến cơ chế của thụ thể $P2X_3$, như các bệnh đường hô hấp bao gồm chứng ho, bệnh hen, chứng xơ hóa phổi tự phát (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF) và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất ức chế P2X thụ thể purinergic 3 (P2X purinoceptor 3) (dưới đây gọi là chất ức chế $P2X_3$); cụ thể sáng chế đề cập đến các hợp chất mà là dẫn xuất amino quinazolin, phương pháp điều chế các hợp chất này, dược phẩm chứa chúng và việc sử dụng trị liệu của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc điều trị nhiều rối loạn liên quan đến cơ chế của thụ thể $P2X_3$, như các bệnh đường hô hấp bao gồm chứng ho, bệnh hen, chứng xơ hóa phổi tự phát (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF) và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể P2X là các kênh ion bề mặt tế bào được hoạt hóa bởi adenosin 5-triphosphat (Adenosine 5-TriPhosphate - ATP) ngoại bào. Họ thụ thể P2X là tập hợp trime (ba thể) được cấu thành từ bảy tiểu loại tiểu đơn vị riêng biệt (P2X1-7) mà tạo ra dưới dạng các kênh homome (đồng thể) và heterome (dị thể). Tất cả các tiểu đơn vị có chung cấu trúc liên kết chung chứa các đầu tận nội bào, hai chuỗi xoắn xuyên màng tạo ra các kênh ion và miền ngoại bào lớn chứa vị trí gắn kết ATP. Các kênh $P2X_1$, $P2X_2$, $P2X_3$, $P2X_4$, $P2X_5$, và $P2X_7$ homome và các kênh $P2X_{2/3}$ và $P2X_{1/5}$ heterome đã được mô tả đặc điểm đầy đủ sau khi biểu hiện khác loại. Các thụ thể P2X được phân bố phong phú, và các đáp ứng chức năng được thấy trong các tế bào thần kinh, tế bào thần kinh đệm, biểu mô, nội mô, xương, cơ, và các mô tạo máu. Trên cơ trơn, các thụ thể P2X đáp ứng với ATP được giải phóng từ các dây thần kinh vận động giao cảm (ví dụ, trong xuất tinh). Trên dây thần kinh cảm giác, chúng tham gia trong việc khởi đầu các tín hiệu hướng tâm trong một số cơ quan nội tạng (ví dụ, bàng quang, ruột) và đóng vai trò then chốt trong việc cảm nhận các kích thích gây viêm và tổn thương mô. Các vai trò cận tiết tố đối với việc truyền tín hiệu ATP thông qua các thụ thể P2X có khả năng ở trong thùy

thần kinh, các tuyến ống, biểu mô đường thở, thận, xương và các mô tạo máu. (RA. North: Molecular Physiology of P2X Receptors; Physiol Rev, Vol 82, Oct 2002). Tất cả các thụ thể P2X là các kênh cation không chọn lọc cho các ion Na+ và Ca+ thấm qua được và được hoạt hóa bởi ATP; tuy nhiên, dược lý của các tiểu loại thụ thể thay đổi tương ứng với độ mẫn cảm với ATP và với các chất đối kháng phân tử nhỏ. (K Kaczmarek-Hajek et al: Molecular and functional properties of P2X receptors – recent progress and persisting challenges; Purinergic Signalling 8:375-417, 2012)

Ở người, thụ thể $P2X_3$ được báo cáo trong tim và tủy sống ở mức ARN thông tin và ở DRG, ruột (tế bào thần kinh đám rối thần kinh cơ ruột), bàng quang (niệu mạc và dưới niệu mạc), và tủy răng ở mức protein (Garcia-Guzman M et al: Molecular characterization and pharmacological properties of the human $P2X_3$ purinoceptor: Brain Res Mol Brain Res. 1997;47(1–2):59–66).

Vai trò sinh lý thần kinh của các thụ thể $P2X_3$ trong chức năng thần kinh cảm giác trong đường thở là tương tự như vai trò qua trung gian cảm thụ đau sinh dưỡng (Undem BJ and Nassenstein C: Airway nerves and dyspnea associated with inflammatory airway disease, Respir Physiol Nerobiol 167: 36-44, 2009). Tính tương tự này dẫn đến giả thuyết về sự tham gia của các thụ thể $P2X_3$ trong các triệu chứng loạn chức năng đường thở bao gồm chứng ho và chứng tăng tính phản ứng của phế quản (Ford AP: In pursuit of $P2X_3$ antagonists: novel therapeutics for chronic pain and and afferent sensitization, Purinergic signal 8 (suppl 1):3-26, 2012; North RA, Jarvis MF P2X Receptors as Drug Targets; Mol Pharmacol, 83:759-769, 2013). Các tiểu đơn vị $P2X_3$ cũng được đồng định vị trong nhiều tế bào thần kinh, đặc biệt là trong DRG, hạch nút thần kinh, nhân bó đơn độc, và chồi vị giác (Cheung KK, Burnstock G: Localization of $P2X_3$ receptors and coexpression with P2X2 receptors during rat embryonic neurogenesis. J Comp Neurol 443(4):368–382 2002)

Các chất đối kháng $P2X_3$ đã được đề xuất để điều trị chứng đau thần kinh do đái tháo đường (Guo J et al: Contributions of purinergic $P2X_3$ receptors within the midbrain

periaqueductal gray to diabetes-induced neuropathic pain, J Physiol Sci Jan;65(1):99-104 2015).

Các kênh $P2X_3$ và $P2X_{2/3}$ đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của chứng tăng cảm giác đau khớp của các khớp viêm khớp (Teixeira JM et al: $P2X_3$ and $P2X_{2/3}$ Receptors Play a Crucial Role in Articular Hyperalgesia Development Through Inflammatory Mechanisms in the Knee Joint Experimental Synovitis, Mol Neurobiol Oct;54(8):6174-6186, 2017).

$P2X_3$ cũng là đích tiềm năng để điều trị trị liệu chứng đau bàng quang. Chúng cũng được đề xuất là các đích giảm đau để điều trị chứng đau do co thắt niệu quản và để tạo điều kiện thuận lợi cho việc di chuyển sỏi niệu quản (Canda AE et al: Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments, Urol Int. 78(4):289-98, 2007).

Sự biểu hiện quá mức của $P2X_3$ có liên quan đến khả năng sống không tái phát kém ở các bệnh nhân caxinom tế bào gan và xác định $P2X_3$ là đích trị liệu tiềm năng (Maynard JP et al: $P2X_3$ purinergic receptor overexpression is associated with poor recurrence-free survival in hepatocellular carcinoma patients Oncotarget Dec 1;6(38):41162-79, 2015).

Đã gợi ý rằng các chất đối kháng $P2X_3$ có thể cải thiện sự phục hồi chức năng cương cứng (Li CL et al: Effects of intracavernous injection of $P2X_3$ and NK1 receptor antagonists on erectile dysfunction induced by spinal cord transection in rats, Andrologia. Feb;47(1):25-9, 2015).

ATP tăng cường chứng ho gây ra do axit xitric và gây ra do histamin trong các mô hình tiền lâm sàng, các tác dụng mà có thể bị giảm bởi các chất đối kháng chọn lọc $P2X_3$ (Kamei J and Takahashi Y: Involvement of ionotropic purinergic receptors in the histamine-induced enhancement of the cough reflex sensitivity in guinea pigs, Oct 10;547(1-3):160-4, 2006). Ở người, sự phân phối ATP tại chỗ làm bắt đầu chứng ho và co thắt phế quản (Basoglu OK et al: Effects of aerosolized adenosine 5'-triphosphate vs

adenosine 5'-monophosphate on dyspnea and airway caliber in healthy nonsmokers and patients with asthma, Chest. Oct;128(4):1905-9, 2005).

Sự hứa hẹn trị liệu của các chất đối kháng $P2X_3$ để điều trị chứng ho mạn tính đầu tiên được Ford và Undem công nhận (Ford AP, Undem BJ: The therapeutic promise of ATP antagonism at $P2X_3$ receptors in respiratory and urological disorders, Front Cell Neurosci, Dec 19;7:267, 2013). $P2X_3$ được biểu hiện bởi các dây thần kinh hướng tâm đường thở và làm trung gian tính tăng nhạy cảm của phản xạ ho, mà giảm đột ngột bởi chất đối kháng $P2X_3$ dùng qua đường miệng, AF-219 (Abdulqawi et al: $P2X_3$ receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study, Lancet 385, 1198-205, 2015).

ATP là chất dẫn truyền thần kinh then chốt trong hệ thống vị giác, tác động phần lớn thông qua các thụ thể heteromultime $P2X_{2/3}$. Do đó, sự gián đoạn của chức năng vị giác có thể là hậu quả ngoài chủ định của các thử nghiệm trị liệu chứng đau, chứng ho mạn tính và các tình trạng bệnh khác bằng cách sử dụng các chất đối kháng $P2X_3$ purinergic (Vandenbeuch A et al: Role of the ectonucleotidase NTPDase2 in taste bud function, Proc Natl Acad Sci U S A, Sep 3;110(36):14789-94, 2013. Bo X et al: Localization of ATP-gated P2X2 and $P2X_3$ receptor immunoreactive nerves in rat taste buds, Neuroreport, 10(5):1107-11, 1999).

Các hợp chất khác nhau đã được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành làm các chất ức chế $P2X_3$ và/hoặc $P2X_{2/3}$.

WO2017058645 (Afferent Pharmaceuticals INC) bộc lộ việc sử dụng các chất đối kháng $P2X_3/P2X_{2/3}$ diaminopyrimidin để điều trị các rối loạn bao gồm chứng ho, chứng ho mạn tính và tình trạng muốn ho, bao gồm chứng ho liên quan đến bệnh hoặc rối loạn hô hấp, việc dùng một lượng có hiệu quả của hợp chất được bộc lộ. Tuy nhiên, các dẫn xuất amino quinazolin không được bộc lộ.

WO2017011729 (Patara Pharma LLC), bộc lộ việc sử dụng cromolyn hoặc muối dược dụng của nó và chất đối kháng thụ thể $P2X_3$ và/hoặc $P2X_{2/3}$ làm tác nhân chống ho, để điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh phổi.

WO2016091776, (Evotec AG), bộc lộ các hợp chất benzamit được thế 1,3-thiazol-2-yl mà ức chế thụ thể $P2X_3$ và các dược phẩm chứa các hợp chất này, và việc sử dụng các hợp chất này để điều trị một số rối loạn, bao gồm các bệnh đường hô hấp.

WO2016088838 (Shionogi), bộc lộ các hợp chất dẫn xuất purin có tác dụng đối kháng thụ thể $P2X_3$ và/hoặc $P2X_{2/3}$ mới.

WO2016084922, (Shionogi), bộc lộ các hợp chất dẫn xuất triazin có tác dụng đối kháng thụ thể $P2X_3$ và/hoặc $P2X_{2/3}$ mới.

WO2008123963 (Renovis) đề cập đến các hợp chất dị vòng ngưng tụ của nhóm tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin và dược phẩm chứa các hợp chất này. Cũng được đề xuất là các phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị một số rối loạn, như rối loạn suy thoái thần kinh, chứng đau, bệnh hen, rối loạn tự miễn dùng các hợp chất được bộc lộ.

WO2008130481 (Renovis) bộc lộ các hợp chất dị vòng ngưng tụ 2-xyanophenyl của nhóm tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin và dược phẩm chứa các hợp chất này.

WO2010033168 (Renovis) bộc lộ một dãy các benzamit được thế bởi phenyl hoặc pyridyl mà được cho là hữu ích để điều trị các bệnh liên quan đến các thụ thể purinergic P2X, và cụ thể hơn đến các chất đối kháng thụ thể $P2X_3$ và/hoặc thụ thể $P2X_{2/3}$. Tuy nhiên, các dẫn xuất amino quinazolin không được bộc lộ.

WO2009110985 (Renovis) đề cập đến các hợp chất benzamit được thế bởi phenyl và pyridyl và dược phẩm chứa các hợp chất này, nhưng không đề cập đến các benzamit được thế bởi thiazol, làm cho các hợp chất đã nêu khác với các hợp chất theo sáng chế.

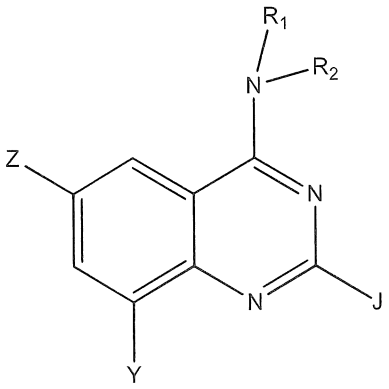
WO2008000645 (Roche) bộc lộ các chất đối kháng là các hợp chất arylamit được thế bởi tetrazol của các thụ thể $P2X_3$ và/hoặc $P2X_{2/3}$, hữu ích để điều trị các bệnh, tình trạng bệnh và rối loạn sinh dục tiết niệu, đau, dạ dày-ruột và đường hô hấp.

Mặc dù giải pháp kỹ thuật đã biết nêu trên, vẫn cần các hợp chất amino quinazolin mới để điều trị các bệnh liên quan đến các thụ thể $P2X_3$ trong nhiều lĩnh vực trị liệu như cụ thể là các bệnh đường hô hấp, tốt hơn là có tác động chọn lọc trên thụ thể $P2X_3$.

Đáng lưu ý, tình trạng kỹ thuật không mô tả hoặc gợi ý các hợp chất dẫn xuất amino quinazolin có công thức chung (I) theo sáng chế mà thể hiện giải pháp cho nhu cầu nêu trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



(I)

trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, (R^AR^B)N-, heteroaryl, aryl, trong đó bất kỳ trong số alkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl và aryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl-, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C_1-C_6)haloalkyl-, R^AO-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (C_3-C_7)xycloalkyl-, R^CSO_2-, (R^AR^B)N-;

R_1 là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl-, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, heteroaryl-(C_1-C_6)hydroxyalkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, (C_3-C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, aryl-(C_1-C_4)alkyl-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)alkylen-, R^AO(C_1-C_4)alkylen- trong đó bất kỳ trong số alkyl, alkylen, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, R^AO(C_1-C_4)alkylen-, (C_1-C_6)haloalkyl, halo, oxo, R^AO-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, heteroaryl, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), -SO_2N(R^AR^B), -O(C_1-C_4)alkylen-N(R^AR^B), aryl tùy ý

được thế bởi halo, -OR^C, aryl-(C_1-C_4)alkyl-, -$C(O)R^A$;

R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)xycloalkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, hoặc

R^A và R^B có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng có một vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại nữa mà là nitơ hoặc oxy, mà có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_4)alkyl và oxo;

R^C ở mỗi lần xuất hiện là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, (R^AR^B)N-, aryl-(C_1-C_4)alkyl-;

Y được chọn từ nhóm bao gồm H, -OR^D, R^CSO_2, halo, -$NHSO_2R^C$, heteroaryl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl và -$C(O)N(R^AR^B)$;

R^D được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, $R^COC(O)$(C_1-C_4)alkylen-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, (C_3-C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, R^CO(C1-C4)alkylen-, (R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)alkylen-, trong đó bất kỳ trong số heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl;

J là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, (R^AR^B)N-, (C_1-C_6) haloalkyl, -OR^C và halo.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, đơn lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, trộn lẫn với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng.

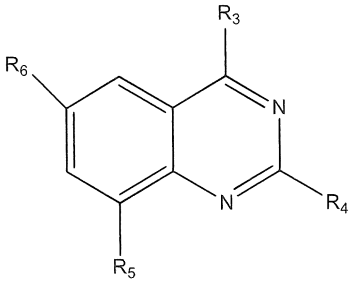
Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng làm thuốc.

Theo một khía cạnh nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc điều trị bệnh bất kỳ trong đó các thụ thể $P2X_3$ có liên quan.

Theo một khía cạnh nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh đường hô hấp bao gồm chứng ho, chứng

ho bán cấp hoặc mạn tính, chứng ho kháng trị, chứng ho mạn tính tự phát, chứng ho sau nhiễm virut, chứng ho gây ra do khám bệnh hoặc điều trị, bệnh hen, chứng xơ hóa phổi tự phát (IPF), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và chứng ho liên quan đến các bệnh đường hô hấp như COPD, bệnh hen và bệnh co thắt phế quản.

Theo một khía cạnh nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức Ib



(Ib)

trong đó

R_3 là OH hoặc halo,

R_4 là H hoặc OH,

R_5 là halo hoặc -OMe,

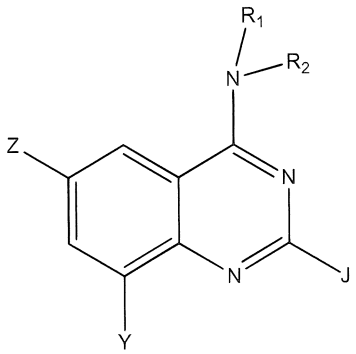
R_6 là halo hoặc Z,

Z là như được xác định trên đây.

Theo một khía cạnh nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (Ib) làm hợp chất trung gian trong việc điều chế các hợp chất có công thức (I).

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

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



(I)

trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, (R^AR^B)N-, heteroaryl, aryl, trong đó bất kỳ trong số alkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl và aryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl-, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C_1-C_6)haloalkyl-, R^AO-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (C_3-C_7)xycloalkyl-, R^CSO_2-, (R^AR^B)N-;

R_1 là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl-, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, heteroaryl-(C_1-C_6)hydroxyalkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, (C_3-C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, aryl-(C_1-C_4)alkyl-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)alkylen-, R^AO(C_1-C_4)alkylen- trong đó bất kỳ trong số alkyl, alkylen, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, R^AO(C_1-C_4)alkylen-, (C_1-C_6)haloalkyl, halo, oxo, R^AO-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, heteroaryl, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), -SO_2N(R^AR^B), -O(C_1-C_4)alkylen-N(R^AR^B), aryl tùy ý được thế bởi halo, -OR^C, aryl-(C_1-C_4)alkyl-, -C(O)R^A;

R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)xycloalkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, hoặc

R^A và R^B có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng có một vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại nữa mà là nitơ hoặc oxy, mà có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_4)alkyl và oxo;

R^C ở mỗi lần xuất hiện là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, (R^AR^B)N-, aryl-(C_1-C_4)alkyl-;

Y được chọn từ nhóm bao gồm H, -OR^D, R^CSO_2, halo, -NHSO_2R^C, heteroaryl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl và -C(O)N(R^AR^B);

R^D được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-

C_6)alkyl-, $R^COC(O)(C_1$-$C_4)$alkylen-, $(R^AR^B)N(C_1$-$C_6)$alkylen-, $(C_3$-$C_8)$heteroxycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$xycloalkyl-$(C_1$-$C_6)$alkyl-, $R^CO(C1$-$C4)$alkylen-, $(R^AR^B)N(O)C(C_1$-$C_4)$alkylen-, trong đó bất kỳ trong số heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ $(C_1$-$C_3)$alkyl;

J là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(R^AR^B)N$-, $(C_1$-$C_6)$ haloalkyl, $-OR^C$ và halo.

CÁC ĐỊNH NGHĨA

Thuật ngữ "các muối dược dụng", như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các dẫn xuất của các hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất gốc được biến đổi một cách thích hợp bằng cách chuyển hóa nhóm bất kỳ trong số nhóm axit hoặc bazơ tự do, nếu có mặt, thành muối cộng tương ứng với bazơ hoặc axit bất kỳ thường được dự định là dược dụng.

Các ví dụ thích hợp về các muối nêu trên do đó có thể bao gồm các muối cộng axit vô cơ hoặc axit hữu cơ của các gốc bazơ như các nhóm amino, cũng như các muối cộng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc axit như các nhóm carboxylic.

Các cation của các bazơ vô cơ mà có thể được sử dụng một cách thích hợp để điều chế muối bao gồm các ion của kim loại kiềm hoặc kiềm thổ như kali, natri, canxi hoặc magie.

Các muối thu được bằng cách cho hợp chất chính, có chức năng như bazơ, phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ để tạo ra muối bao gồm, ví dụ, các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metan sulfonic, axit camphor sulfonic, axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit sucxinic và axit xitric.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "nguyên tử halogen" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm nguyên tử flo, clo, brom, và iot, tốt hơn là clo hoặc flo.

Thuật ngữ "$(C_x$-$C_y)$ alkyl" trong đó x và y là các số nguyên, được dùng để chỉ gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ x đến y nguyên tử cacbon. Do đó, khi x bằng

1 và y bằng 6, chẳng hạn, thuật ngữ này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl và n-hexyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C_x-C_y)alkylen" trong đó x và y là các số nguyên, được dùng để chỉ gốc C_x-$C_y$alkyl có tổng cộng hai hóa trị không thoả mãn, như gốc metylen hóa trị hai.

Thuật ngữ "(C_x-C_y) haloalkyl" trong đó x và y là các số nguyên, được dùng để chỉ các nhóm "C_x-$C_y$alkyl" được định nghĩa trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Các ví dụ về các nhóm "(C_x-C_y) haloalkyl" này do đó có thể bao gồm các nhóm alkyl được halogen hóa, được poly-halogen hóa và được halogen hóa hoàn toàn trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng các nguyên tử halogen, ví dụ, các nhóm triflometyl hoặc diflo metyl, trifloetyl.

Theo cách tương tự, các thuật ngữ "(C_1-C_6) hydroxyalkyl" hoặc "(C_1-C_6) aminoalkyl" được dùng để chỉ các nhóm "(C_1-C_6) alkyl" được định nghĩa trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro lần lượt được thay thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy (OH) hoặc amino. Các ví dụ bao gồm lần lượt là hydroxymetyl, aminometyl, dimetylaminopropyl và các nhóm tương tự.

Trong phần mô tả này, trừ khi được quy định khác, aminoalkyl bao gồm các nhóm alkyl (tức là các nhóm "(C_1-C_6) alkyl") được thế bởi một hoặc nhiều nhóm amino (-NR^AR^B). Do đó, ví dụ về aminoalkyl là nhóm mono-aminoalkyl như R^AR^BN-(C_1-C_6) alkyl.

Liên quan đến phần tử thế R^A và R^B như được xác định trên đây và dưới đây, khi R^A và R^B được lấy cùng với nguyên tử nitơ chúng liên kết vào để tạo thành gốc dị vòng có 5 đến 6 cạnh, ít nhất một nguyên tử cacbon trên vòng nữa trong gốc dị vòng này tùy ý được thay thế bằng ít nhất một nguyên tử khác loại (ví dụ, N, S hoặc O) và/hoặc có thể mang các nhóm thế -oxo (=O). Cần phải hiểu rằng gốc dị vòng này có thể tuỳ ý được thế thêm nữa trên vị trí khả dụng bất kỳ trên vòng, tức là trên nguyên tử cacbon, hoặc

trên nguyên tử khác loại bất kỳ khả dụng để thay thế. Sự thay thế trên nguyên tử cacbon bao gồm sự thay thế spiro hai lần cũng như sự thay thế trên hai nguyên tử cacbon liền kề, do đó, trong cả hai trường hợp tạo thành vòng dị vòng có 5 đến 6 cạnh bổ sung. Các ví dụ về các gốc dị vòng này là 1-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, 4-metylpiperazinyl, piperazin-4yl-2-on, 4-morpholinyl, morpholinyl-3-on, 1-(piperazin-1-yl)etenon.

Thuật ngữ "(C_x-C_y) xycloalkyl" trong đó x và y là các số nguyên, được dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon vòng no chứa một số lượng đã định nguyên tử cacbon trên vòng. Các ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl.

Thuật ngữ "aryl" được dùng để chỉ các hệ vòng cacbon đơn vòng mà có 6 nguyên tử trên vòng trong đó vòng này là thơm. Các ví dụ về các hệ vòng đơn vòng aryl thích hợp bao gồm, chẳng hạn, phenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng để chỉ gốc thơm có một hoặc hai vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ S, N và O, và bao gồm các gốc có hai vòng đơn vòng như vậy, hoặc một vòng đơn vòng như vậy và một vòng aryl đơn vòng, mà được ngưng tụ thông qua liên kết chung. Các ví dụ về heteroaryl có 5,6 cạnh thích hợp là: thienyl, furyl, pyrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, tetrazolyl và triazinyl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc "dị vòng" đề cập đến gốc không thơm no có một, hai hoặc ba vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ S, N và O. Trong trường hợp hệ dị vòng có hai vòng, được bao gồm trong phạm vi của thuật ngữ này là các hệ hai vòng ngưng tụ, spiro và được bắc cầu.

Thuật ngữ "(C_x-C_y) heteroxycloalkyl" trong đó x và y là các số nguyên, được dùng để chỉ các nhóm (C_x-C_y) xycloalkyl có một vòng no hoặc không no một phần trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon trên vòng được thay thế bằng ít nhất một nguyên tử khác loại (ví dụ, N, S hoặc O) hoặc có thể mang nhóm thế -oxo (=O). Heteroxycloalkyl này

(tức là gốc hoặc nhóm dị vòng) có thể tùy ý được thế thêm nữa trên các vị trí khả dụng trên vòng, tức là trên nguyên tử cacbon, hoặc trên nguyên tử khác loại khả dụng để thay thế. Sự thay thế trên nguyên tử cacbon bao gồm sự thay thế spiro hai lần cũng như sự thay thế trên hai nguyên tử cacbon liền kề, do đó, trong cả hai trường hợp tạo thành vòng dị vòng có 5 đến 6 cạnh ngưng tụ bổ sung. Các ví dụ về (C_x-C_y) heteroxycloalkyl được biểu thị bằng: các gốc pyrolidinyl, imidazolidinyl, thiazolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydro- hoặc tetrahydro-pyridinyl, tetrahydrothiophenyl, azetidinyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, 2H- hoặc 4H-pyranyl, dihydro- hoặc tetrahydrofuranyl, dihydroisoxazolyl, pyrolidin-2-on-yl, dihydropyrolyl và các gốc tương tự.

Các ví dụ cụ thể về các gốc dị vòng này là tetrahydrothiophen 1,1-dioxit, 3,3-diflopyrolidinyl, 1-pyrolidinyl, 1-metyl-2-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, 4-morpholinyl.

Các thuật ngữ "Aryloxyl" và "Aryl (C_1-C_6) alkoxyl" tương tự "heteroAryloxyl" và "Heteroaryl (C_1-C_6) alkoxyl" dùng để chỉ các nhóm Aryl hoặc Heteroaryl được gắn qua cầu oxy và các nhóm Aryl-alkoxyl hoặc HeteroAryl-alkoxyl được nối với nhau. Các ví dụ về các nhóm này lần lượt là phenyloxy, benzyloxy và pyridinyloxy.

Thuật ngữ "aryl (C_1-C_6) alkyl" được dùng để chỉ vòng aryl được liên kết với các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó số nguyên tử cacbon là từ 1 đến 6, chẳng hạn phenylmetyl (nghĩa là benzyl), phenyletyl hoặc phenylpropyl.

Thuật ngữ (C_z-C_k)heteroxycloalkyl-(C_x-C_y)alkyl trong đó z và k là các số nguyên, được dùng để chỉ vòng dị vòng được liên kết với các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ x đến y nguyên tử cacbon.

Tương tự, thuật ngữ "heteroaryl (C_x-C_y)alkyl" hoặc "aryl (C_x-C_y)alkyl" được dùng để chỉ vòng heteroaryl hoặc aryl được liên kết với các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ x đến y nguyên tử cacbon.

Cụm từ "hệ vòng" được dùng để chỉ hệ vòng một vòng hoặc hai vòng hoặc đa vòng có thể no, không no một phần hoặc không no, như aryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_3-

C_6) heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl.

Các thuật ngữ "nhóm", "gốc" hoặc "đoạn" hoặc "phần tử thế" có cùng nghĩa và được dự định dùng để chỉ các nhóm chức hoặc các đoạn của phân tử có thể gắn với một liên kết hoặc các đoạn hoặc các phân tử khác. Vì vậy, để làm ví dụ, "gốc dị vòng" ở đây dùng để chỉ phần (nhóm, gốc) dị vòng một hoặc hai vòng no hoặc no một phần , tốt hơn là gốc một vòng có 4 đến 11 cạnh, ít nhất một nguyên tử vòng cacbon nữa trong gốc dị vòng này tùy ý được thay thế bằng ít nhất một nguyên tử khác loại khác độc lập được chọn từ N, S hoặc O và/hoặc có thể mang nhóm thế -oxo (=O), gốc dị vòng này còn tùy ý bao gồm hai lần thế spiro cũng như sự thế ở hai nguyên tử lân cận hoặc liền kề để tạo thành một nhân vòng hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh, no, no một phần hoặc thơm khác. Các ví dụ về các gốc dị vòng này là 1-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, 4-morpholinyl và các gốc tương tự.

Dấu gạch ngang ("-") không nằm giữa hai chữ cái hoặc hai ký hiệu có nghĩa dùng để chỉ điểm gắn vào phần tử thế. Khi được biểu thị bằng đồ thị, điểm gắn trong nhóm chức mạch vòng được chỉ ra với một dấu chấm ("•") nằm trên một nguyên tử vòng sẵn có ở đó nhóm chức này có thể gắn với một liên kết hoặc đoạn khác của các phân tử.

Gốc oxo được biểu thị bởi (O) như một cách biểu thị khác với cách biểu thị thông thường khác, chẳng hạn (=O). Do đó, xét về mặt công thức chung, nhóm cacbonyl trong bản mô tả này được biểu thị dưới dạng -C(O)-, nói chung, nhóm trong ngoặc đơn là nhóm bên, không được tính vào mạch, và các ngoặc đơn được sử dụng, khi thấy là hữu dụng, để giúp phân biệt các công thức hóa học mạch thẳng; ví dụ nhóm sulfonyl -SO_2- cũng có thể được biểu thị là -$S(O)_2$- để phân biệt với nhóm sulfinic -S(O)O-.

Bất cứ khi nào các nhóm bazơ amin hoặc các nhóm amoni bậc bốn có mặt trong hợp chất có công thức I, các anion sinh lý dụng có thể có mặt, được chọn trong số clorua, bromua, iodua, trifloaxetat, format, sulfat, phosphat, metansulfonat, nitrat, maleat, axetat, xitrat, fumarat, tartrat, oxalat, sucxinat, benzoat, p-toluensulfonat, pamoat và naphtalen disulfonat. Tương tự, với sự có mặt của các nhóm axit như các nhóm COOH,

các muối cation sinh lý tương ứng cũng có thể có mặt, chẳng hạn bao gồm các ion kim loại kiềm hoặc kiềm thổ.

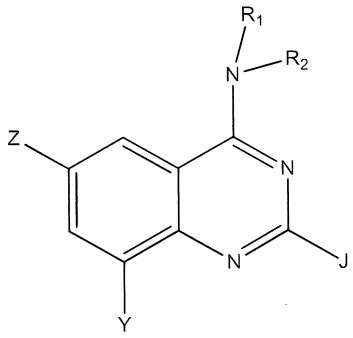
Sẽ rõ ràng rằng các hợp chất có công thức (I) khi chứa một hoặc nhiều tâm lập thể, có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân lập thể quang học.

Khi các hợp chất theo sáng chế có ít nhất một tâm lập thể này, theo đó, chúng có thể tồn tại ở dạng các đồng phân đối ảnh. Khi các hợp chất theo sáng chế có hai hoặc nhiều tâm lập thể, chúng có thể tồn tại thêm ở dạng các chất đồng phân không đối quang. Tất cả các đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ như vậy và các hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ là được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Cấu hình tuyệt đối (R) hoặc (S) cho cacbon mang tâm lập thể, được xác định trên cơ sở các nguyên tắc gọi tên theo danh pháp của Cahn-Ingold-Prelog dựa trên sự ưu tiên của các nhóm.

Sáng chế còn liên quan đến các dẫn xuất được đơ-te-ri hóa tương ứng của hợp chất có công thức (I).

Tất cả các phương án hoặc các nhóm được ưu tiên được mô tả trên và dưới đây về các hợp chất có công thức I có thể được kết hợp với nhau và cũng như áp dụng với những thay đổi cần thiết.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây



(I)

trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl, aryl, $(R^AR^B)N$-, $(C_3$-$C_8)$heteroxycloalkyl, trong đó bất kỳ trong số heteroaryl, aryl và heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ $(C_1$-$C_3)$alkyl, halo, CN, $(R^AR^B)NC(O)$-;

R_1 là H hoặc $(C_1$-$C_4)$alkyl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(R^AR^B)N(O)C(C_1$-$C_4)$alkylen-, trong đó bất kỳ trong số heteroaryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ $(C_1$-$C_3)$alkyl, halo, $(C_1$-$C_6)$ haloalkyl;

R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H, $(C_1$-$C_4)$alkyl- và $(C_3$-$C_8)$xycloalkyl-, hoặc R^A và R^B có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng có một vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại nữa mà là oxy hoặc nitơ, mà có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ oxo, $(C_1$-$C_4)$alkyl;

Y là H;

J là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(R^AR^B)N$-, halo, $(C_1$-$C_6)$haloalkyl.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl và aryl, trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và aryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ $(C_1$-$C_3)$alkyl và halo;

R_1 là H;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm $(C_3$-$C_8)$heteroxycloalkyl-$(C_1$-$C_6)$alkyl-, tốt hơn là (piperidinyl)metyl; heteroaryl$(C_1$-$C_4)$alkyl-, tốt hơn là (pyridinyl)metyl, (pyridinyl)etyl, (pyridazinyl)metyl, (pyridazinyl)etyl (pyrimidinyl)metyl, (pyrimidinyl)etyl, (oxadiazolyl)etyl, (thiadiazolyl)etyl ([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-yl)metyl, và

Trong đó bất kỳ trong số alkyl, heteroaryl và heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ $(C_1$-$C_3)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$haloalkyl và

-OH;

Y được chọn từ nhóm bao gồm H và -OR^D,

$\mathbf{R^D}$ ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm

$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, tốt hơn là metyl,

$(C_3\text{-}C_8)$heteroxycloalkyl-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl-, tốt hơn là (oxetanyl)metyl, (morpholinyl)metyl,

$R^C OC(O)(C_1\text{-}C_4)$alkylen-, tốt hơn là $-CH_2C(O)OH$;

$(C_3\text{-}C_8)$heteroxycloalkyl, tốt hơn là tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, và

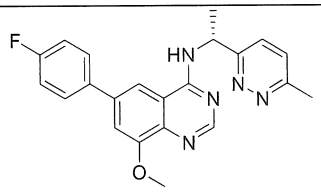
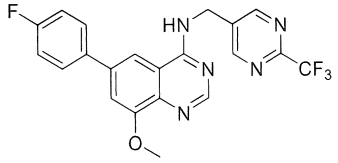
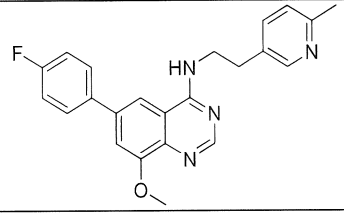
$R^C O(C_1\text{-}C_4)$alkylen-, tốt hơn là metoxyetyl;

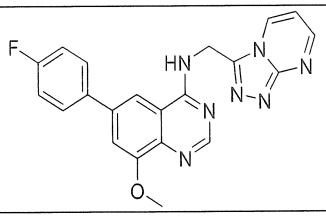
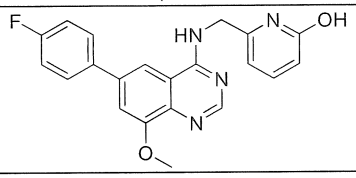
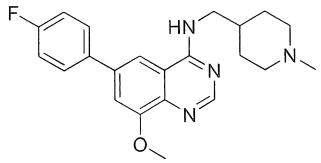
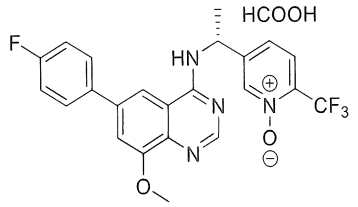
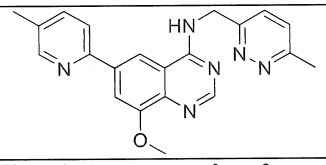
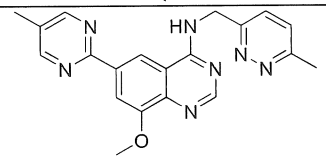
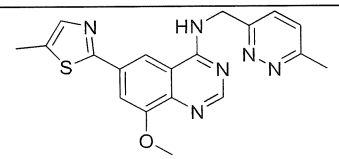
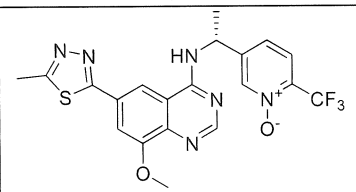
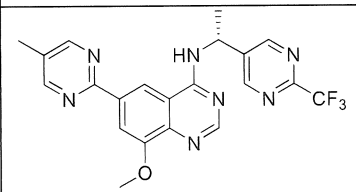
J ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm H và $-OR^C$, tốt hơn là là H hoặc -OH;

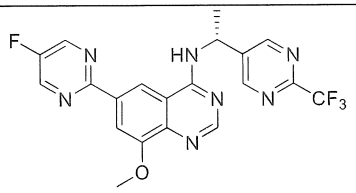
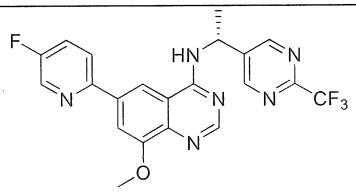
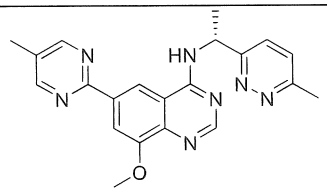
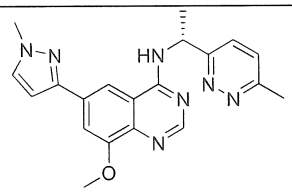
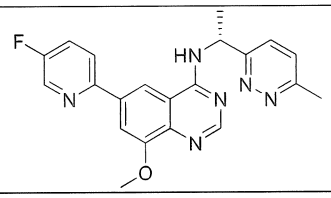
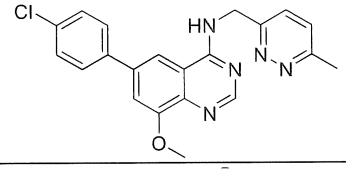
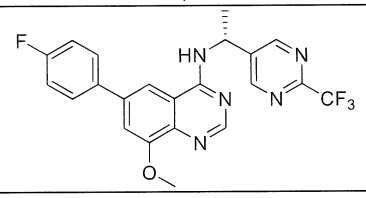
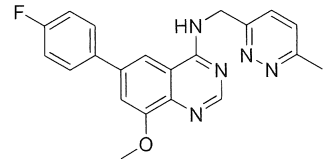
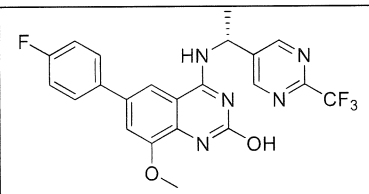
$\mathbf{R^C}$ ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm H và $(C_1\text{-}C_6)$alkyl.

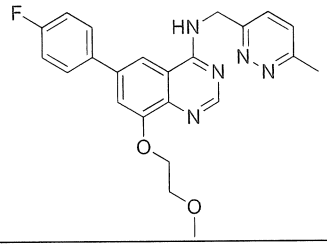
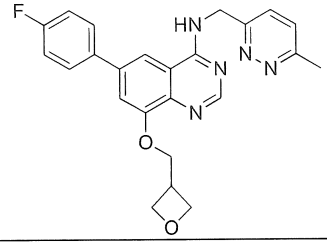
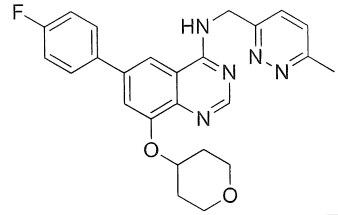
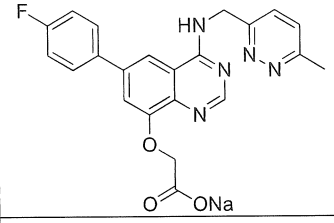
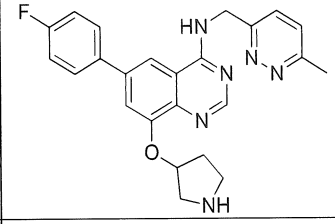
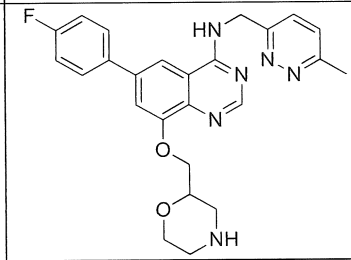
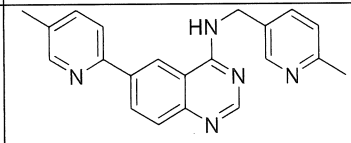
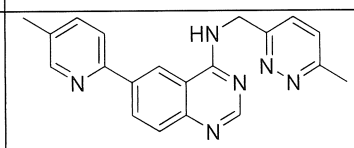
Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến ít nhất một trong số các hợp chất được liệt kê trong bảng 1 dưới đây và các muối dược dụng của chúng.

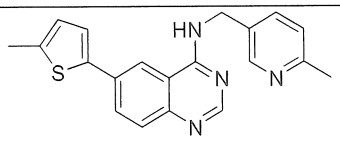
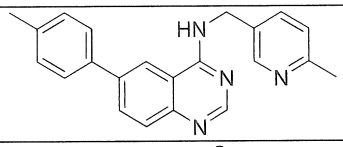
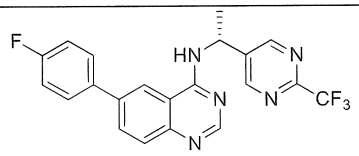
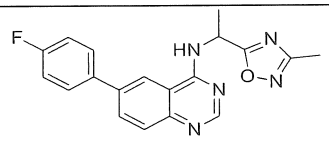
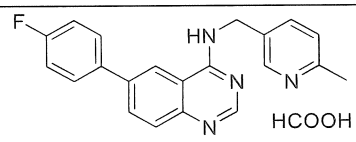
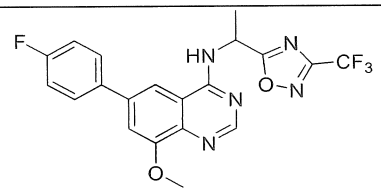
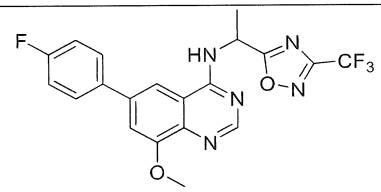
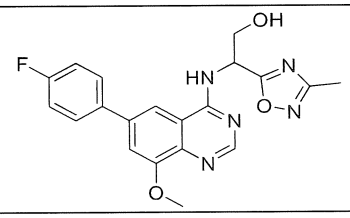
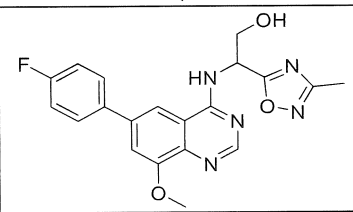
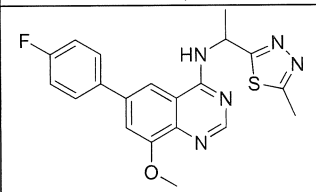
Bảng 1: Danh sách các hợp chất được ưu tiên có công thức (I)

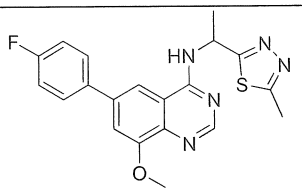
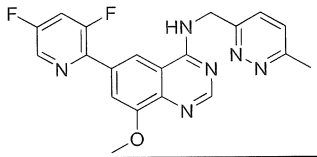
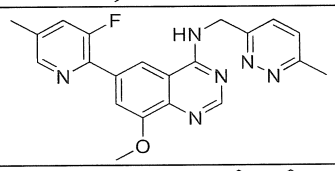
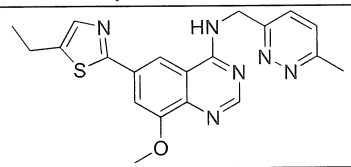
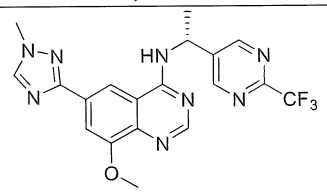
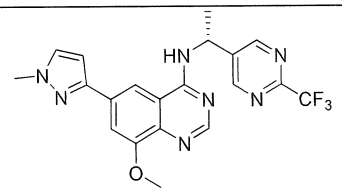
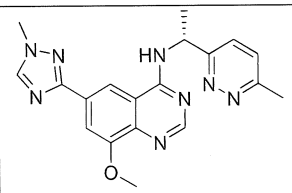
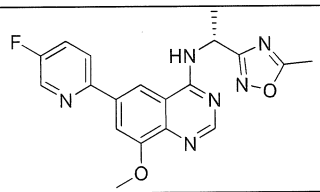
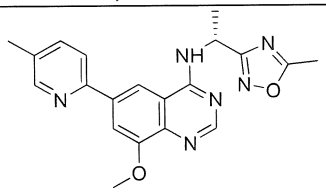
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học
Ví dụ 4		(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 19		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 28		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

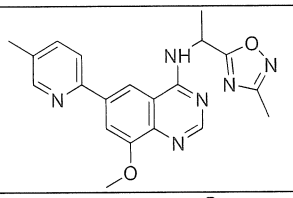
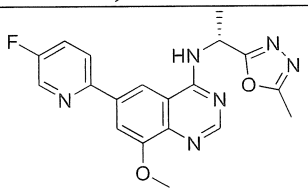
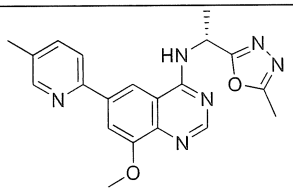
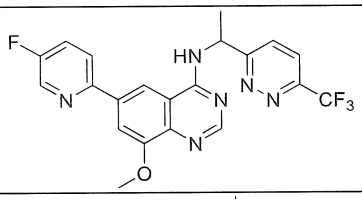
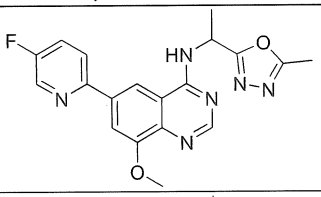
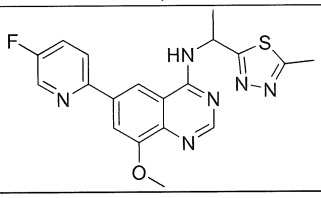
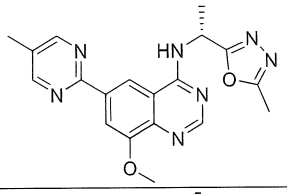
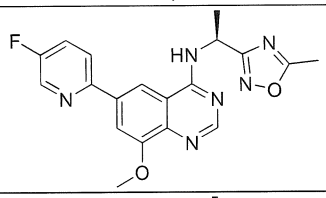
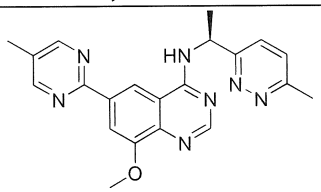
Ví dụ 48		N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-ylmetyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 65		6-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-1H-pyridin-2-on
Ví dụ 110		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metyl-4-piperidyl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 112		(R)-5-(1-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit format
Ví dụ 116		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 134		8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 140		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 145		(R)-5-(1-((8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)quinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit
Ví dụ 148		8-metoxy-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin

Ví dụ 149		6-(5-flopyrimidin-2-yl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 150		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 151		8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 152		8-metoxy-6-(1-metylpyrazol-3-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 155		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 175		6-(4-clophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 181		(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 182		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 184		(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-amino)-quinazolin-2-ol

Ví dụ 206		6-(4-flophenyl)-8-(2-metoxyetoxy)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 207		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(oxetan-3-ylmetoxy)quinazolin-4-amin
Ví dụ 208		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-tetrahydropyran-4-yloxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 214		Muối natri của axit 2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyaxetic
Ví dụ 216		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-pyrolidin-3-yloxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 217		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(morpholin-2-ylmetoxy)quinazolin-4-amin
Ví dụ 228		6-(5-metylpyridin-2-yl)-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 231		N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 240		N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiophen-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 241		N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-6-(p-tolyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 243		(R)-6-(4-flophenyl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 244		6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 247		6-(4-flophenyl)-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin format
Ví dụ 257		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 258		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 267		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol
Ví dụ 268		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol
Ví dụ 281		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 282		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 296		6-(3,5-diflopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 297		6-(3-flo-5-metyl-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl] quinazolin-4-amin
Ví dụ 298		6-(5-etylthiazol-2-yl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 299		(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 300		(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 301		(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-*N*-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 315		(R)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 316		(*R*)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 317		8-metoxy-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 318		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 319		8-metoxy-*N*-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 321		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 322		6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 323		6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 324		8-metoxy-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 325		(S)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 326		8-metoxy-N-[(1S)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin

Theo một phương án được ưu tiên nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm

heteroaryl, tốt hơn là pyrimidinyl, thiazolyl, pyridinyl, thiophenyl,

aryl, tốt hơn là phenyl,

$(R^AR^B)N$-, trong đó R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng có một vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh chứa nguyên tử khác loại nữa mà là oxy hoặc nitơ, gốc dị vòng đã nêu đến lượt nó tùy ý được thế tiếp bởi một hoặc nhiều oxo, metyl và flo; bất kỳ trong số heteroaryl và aryl này còn tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

metyl,

flo,

R^CSO_2- trong đó R^C được chọn từ nhóm bao gồm flo, -OH và

$(R^AR^B)N$- trong đó R^A và R^B là H,

CN,

$(R^AR^B)NC(O)$- trong đó R^A và R^B là H,

R_1 là H hoặc metyl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm

heteroaryl(C1-C4)alkyl-, tốt hơn là (pyridinyl)metyl, (pyridazyl)metyl, (pyrimidinyl)etyl, (oxadiazolyl)etyl

(RARB)N(O)C(C1-C4)alkylen-, tốt hơn là RARB là H, xyclopropyl;

bất kỳ trong số heteroaryl đã nêu có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ metyl, flo, và triflometyl.

Y là H;

J là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm

halo, tốt hơn là clo,

$(C_1$-$C_4)$alkyl, tốt hơn là metyl,

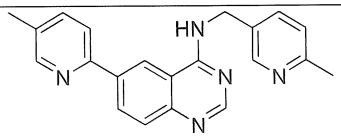
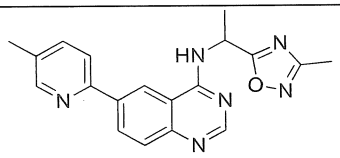
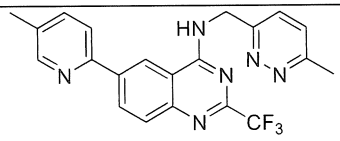
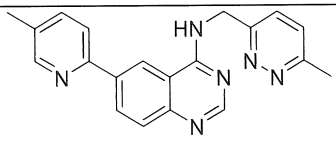
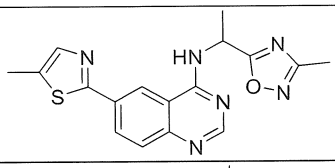
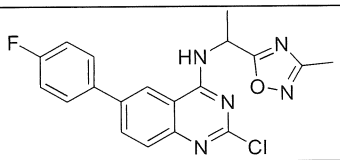
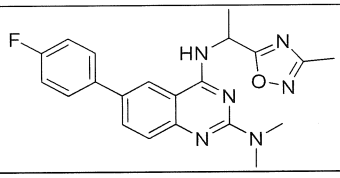
$(C_1$-$C_6)$haloalkyl tốt hơn là triflometyl,

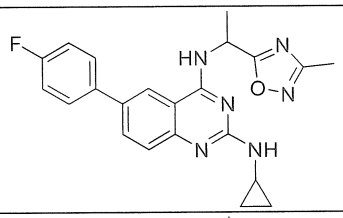
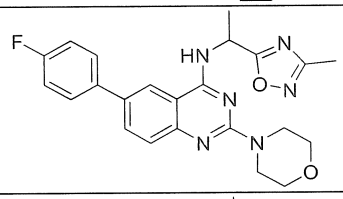
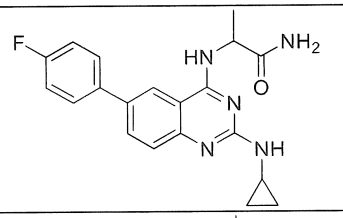
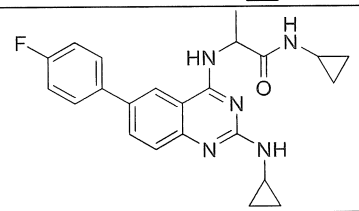
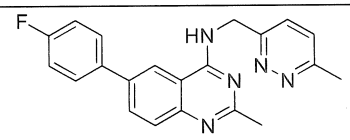
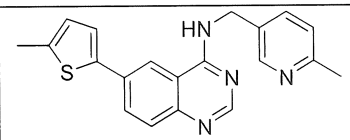
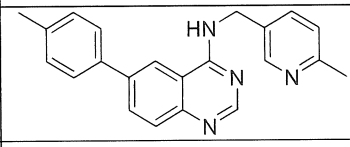
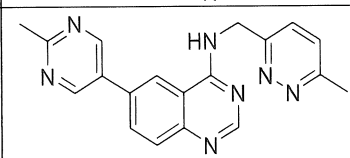
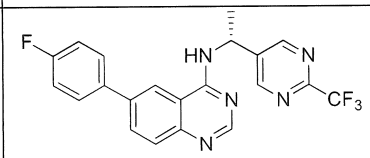
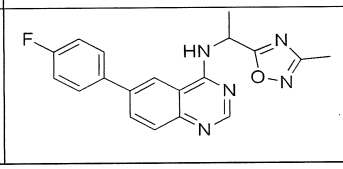
(R^AR^B)N- trong đó R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H, xyclopropyl và metyl hoặc, theo phương án thay thế,

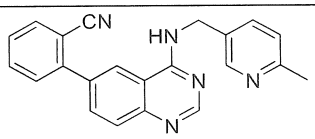
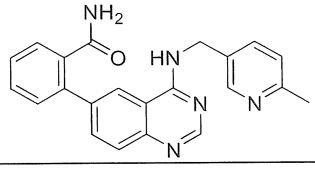
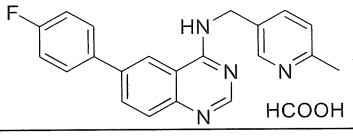
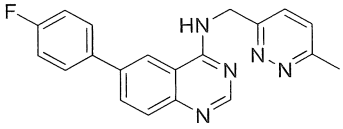
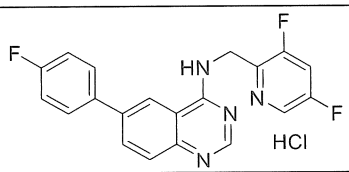
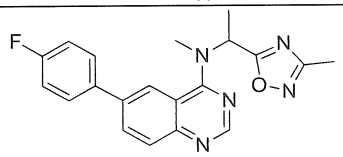
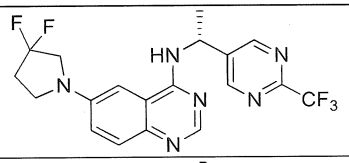
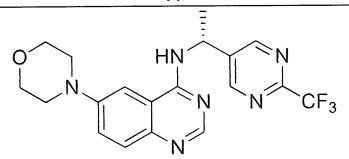
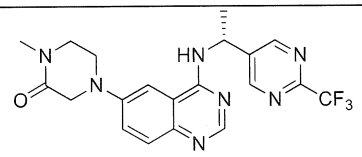
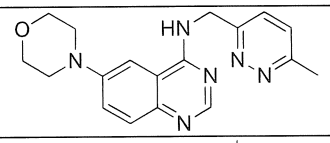
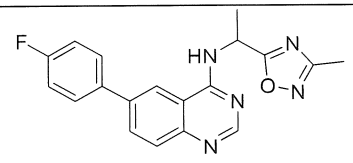
R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng có một vòng dị vòng no có 6 cạnh chứa nguyên tử khác loại nữa mà là oxy.

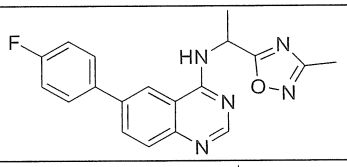
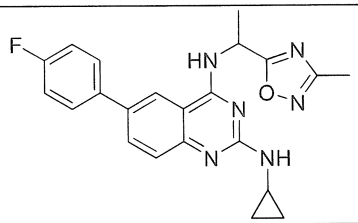
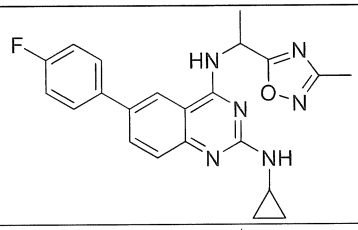
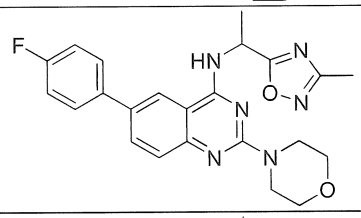
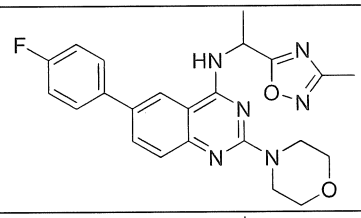
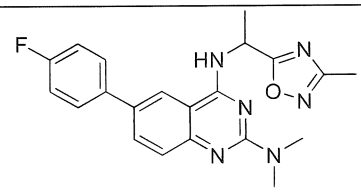
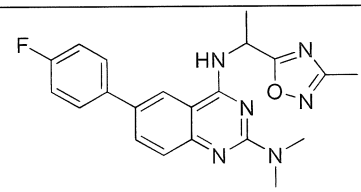
Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến ít nhất một trong số các hợp chất được liệt kê trong bảng 2 dưới đây và các muối dược dụng của chúng.

Bảng 2: Danh sách các hợp chất được ưu tiên có công thức (I)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học
Ví dụ 228		6-(5-metylpyridin-2-yl)-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 229		N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 230		N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)-2-(triflometyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 231		N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 232		N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 233		2-clo-6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 234		6-(4-flophenyl)-N2,N2-dimetyl-N4-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-2,4-diamin

Ví dụ 235		N2-xyclopropyl-6-(4-flophenyl)-N4-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-2,4-diamin
Ví dụ 236		6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-2-morpholinoquinazolin-4-amin
Ví dụ 237		2-((2-(xyclopropylamino)-6-(4-flophenyl)quinazolin-4-yl)amino)propanamit
Ví dụ 238		N-xyclopropyl-2-((2-(xyclopropylamino)-6-(4-flophenyl)quinazolin-4-yl)amino)propanamit
Ví dụ 239		6-(4-flophenyl)-2-metyl-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 240		N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiophen-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 241		N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-6-(p-tolyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 242		N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 243		(R)-6-(4-flophenyl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 244		6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 245		2-(4-(((6-metylpyridin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)benzonitril
Ví dụ 246		2-(4-(((6-metylpyridin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)benzamit
Ví dụ 247		6-(4-flophenyl)-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin format
Ví dụ 248		6-(4-flophenyl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 249		N-((3,5-diflopyridin-2-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)quinazolin-4-amin hydroclorua
Ví dụ 250		6-(4-flophenyl)-N-metyl-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl) quinazolin-4-amin
Ví dụ 251		(R)-6-(3,3 diflopyrolidin-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 252		(R)-6-morpholino-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 253		(R)-1-metyl-4-(4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino) quinazolin-6-yl)piperazin-2-on
Ví dụ 254		N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-morpholinoquinazolin-4-amin
Ví dụ 283		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-4-amin

Ví dụ 284		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 285		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của N2-xyclopropyl-6-(4-flophenyl)-N4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin
Ví dụ 286		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của N2-xyclopropyl-6-(4-flophenyl)-N4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin
Ví dụ 287		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-2-morpholino-quinazolin-4-amin
Ví dụ 288		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-2-morpholino-quinazolin-4-amin
Ví dụ 289		Chất đồng phân đối ảnh đơn của 6-(4-flophenyl)-N2,N2-dimetyl-N4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin
Ví dụ 290		Chất đồng phân đối ảnh đơn của 6-(4-flophenyl)-N2,N2-dimetyl-N4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin

Theo một phương án được ưu tiên nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó

Z là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl và aryl, trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và aryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl và halo;

R1 là H;

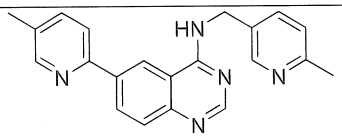
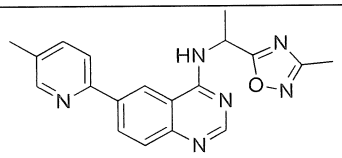
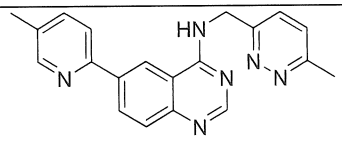
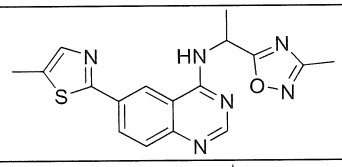
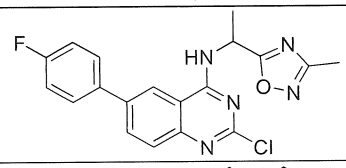
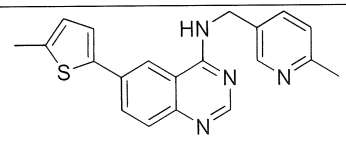
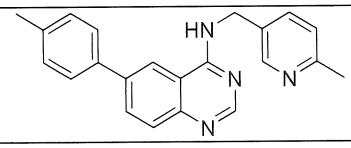
R2 được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl(C1-C4)alkyl-, trong đó bất kỳ trong số heteroaryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl và (C_1-C_6) haloalkyl;

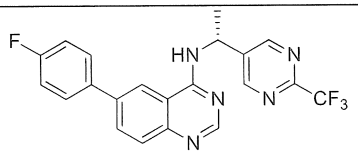
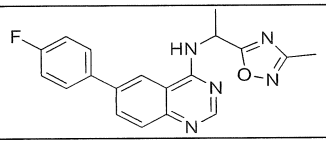
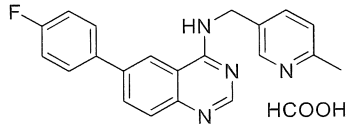
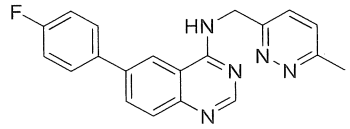
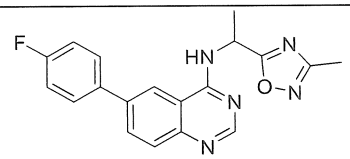
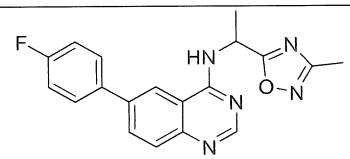
Y là H;

J là H hoặc halo.

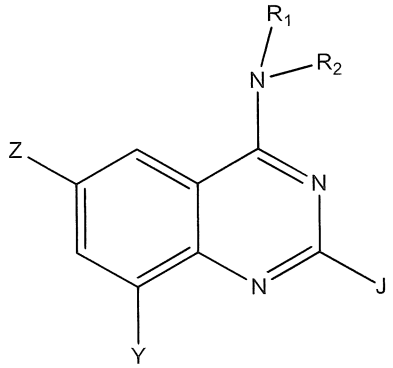
Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến ít nhất một hợp chất trong bảng 3, được chọn từ:

Bảng 3: Danh sách các hợp chất được ưu tiên có công thức (I)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học
Ví dụ 228		6-(5-metylpyridin-2-yl)-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 229		N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 231		N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 232		N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 233		2-clo-6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 240		N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiophen-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 241		N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-6-(p-tolyl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 243		(R)-6-(4-flophenyl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 244		6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 247		6-(4-flophenyl)-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin format
Ví dụ 248		6-(4-flophenyl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 283		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 284		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-4-amin

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl và aryl,

trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và aryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C_1-C_6)haloalkyl, R^AO-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (C_3-C_7)xycloalkyl-, R^CSO_2-, (R^AR^B)N-;

R_1 là H hoặc (C_1-C_4)alkyl,

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl, heteroaryl-(C_1-C_6)hydroxyalkyl, aryl-(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, (C_3-C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-; R^AO(C_1-C_4)alkylen,

trong đó bất kỳ trong số alkyl, alkylen, aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, R^AO(C_1-C_4)alkylen, (C_1-C_6)haloalkyl, oxo, R^AO-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl, heteroaryl, aryl tùy ý được thế bởi halo, R^CO-, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), halo, -SO_2N(R^AR^B), -O(R^AO(C_1-C_4)alkylen-N(R^AR^B), aryl-(C_1-C_4)alkyl-, -C(O)R^A,

R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)alkyl-, aryl, (C_1-C_6) haloalkyl, hoặc

R^A và R^B có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng có một vòng dị vòng no có 6 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại nữa mà là nitơ hoặc oxy, mà có thể tùy ý được thế bởi (C_1-C_4)alkyl- và oxo;

R^C là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, (R^AR^B)N-, aryl-(C_1-C_4)alkyl-,

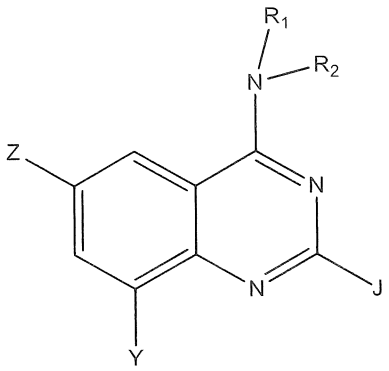
Y được chọn từ nhóm bao gồm -OR^D, R^CSO_2-, halo, -$NHSO_2R^C$, heteroaryl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl,

trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, -C(O)N(R^AR^B);

J là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, -OR^C,

R^D là H hoặc (C_1-C_6)alkyl.

Theo một phương án được ưu tiên nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây



(I)

trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl và aryl, trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và aryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C_1-C_6)haloalkyl, R^AO-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (C_3-C_7)xycloalkyl-, R^CSO_2-, (R^AR^B)N-;

R_1 là H;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl, heteroaryl-(C_1-C_6)hydroxyalkyl, aryl-(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, (C_3-C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-; R^AO(C_1-C_4)alkylen,

trong đó bất kỳ trong số alkyl, alkylen, aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, R^AO(C_1-C_4)alkylen-, (C_1-C_6)haloalkyl, oxo, R^AO-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl, heteroaryl, aryl tùy ý được thế bởi halo, R^CO-, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), halo, -SO_2N(R^AR^B), -O(R^AO(C_1-C_4)alkylen-N(R^AR^B), aryl-(C_1-C_4)alkyl-, -C(O)R^A;

R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)alkyl-, aryl, (C_1-C_6) haloalkyl, hoặc

R^A và R^B có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng có một vòng dị vòng no có 6 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại nữa mà là nitơ hoặc oxy, mà có thể tùy ý được thế bởi (C_1-C_4)alkyl- và oxo;

$\mathbf{R^C}$ là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(R^AR^B)N$-, aryl-$(C_1\text{-}C_4)$alkyl-,

Y được chọn từ nhóm bao gồm $-OR^D$, R^CSO_2, halo, $-NHSO_2R^C$, heteroaryl, $(C_3\text{-}C_8)$heteroxycloalkyl, trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $-C(O)N(R^AR^B)$;

J là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, OR^C;

$\mathbf{R^D}$ là H hoặc $(C_1\text{-}C_6)$alkyl.

Theo một phương án được ưu tiên nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó

Z là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm

$(R^AR^B)N$-,

heteroaryl, tốt hơn là thiadiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, pyridazyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl,

aryl, tốt hơn là phenyl,

R^AO-, trong đó R^A là H,

mỗi trong số heteroaryl và aryl đã nêu có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

metyl,

halo, tốt hơn là flo và clo,

CN,

$(R^AR^B)NC(O)$-, trong đó R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H hoặc metyl,

$C_1\text{-}C_6)$haloalkyl, tốt hơn là triflometyl và diflometyl,

R^AO-, trong đó R^A là H hoặc được chọn từ metyl, triflometyl và diflometyl,

$(R^AR^B)N(C_1\text{-}C_6)$alkylen-, trong đó R^A và R^B là metyl,

xyclopropyl,

R^CSO_2-, trong đó R^C là metyl,

$(R^AR^B)N$- trong đó R^A và R^B một cách độc lập là H và metyl;

R_1 là H;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm

heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, tốt hơn là ([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-yl)metyl, (triazolyl)metyl, (triazolyl)etyl, (imidazo[1,2-a]pyrimidinyl)metyl, (pyrimidinyl)etyl, (pyrimidinyl)metyl, (pyrazolyl)metyl, (pyridazinyl)metyl, (pyridazinyl)etyl (oxadiazolyl)metyl, (oxadiazolyl)propyl, (pyridinyl)metyl, (pyridinyl)etyl, (oxadiazolyl)etyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl, tốt hơn là (piperidinyl)metyl, (tetrazolyl)metyl, (morpholinyl)etyl,

heteroaryl(C_1-C_6)hydroxyalkyl-, tốt hơn là (oxadiazolyl)metanol,

(C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl-, tốt hơn là (xyclopropyl)metyl,

aryl-(C_1-C_4)alkyl-, tốt hơn là (phenyl)metyl,

(R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, tốt hơn là dimetylaminobutyl, dimetylaminopropyl,

mỗi trong số aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl đã nêu tùy ý được thế tiếp bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

(C_1-C_3)alkyl, tốt hơn là metyl và etyl,

triflometyl,

oxo,

clo,

R^AO-, trong đó R^A được chọn từ nhóm bao gồm trifloetyl, difloetyl, metyl và etyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, tốt hơn là (piperidinyl)metyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl, tốt hơn là piperazinyl tùy ý được thế tiếp bởi metyl,

heteroaryl, tốt hơn là pyridinyl,

-NHC(O)R^C, trong đó R^C là metyl,

(R^AR^B)N-, trong đó R^A và R^B là metyl,

R^CO-, trong đó R^C là metyl,

-C(O)N(R^AR^B); trong đó R^A là H và R^B là metyl;

Y được chọn từ nhóm bao gồm -OR^D, R^CSO_2, halo, -$NHSO_2R^C$, heteroaryl trong đó bất kỳ trong số heteroaryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, -C(O)N(R^AR^B);

R^D là (C_1-C_6)alkyl, tốt hơn là metyl;

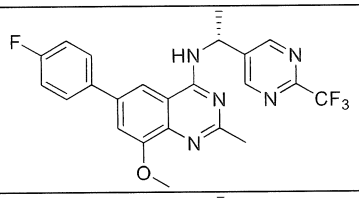
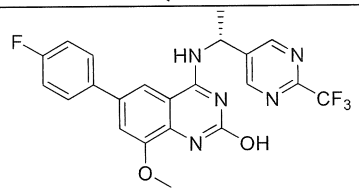
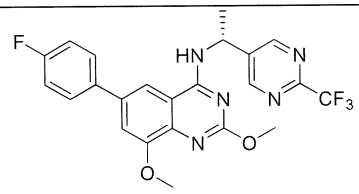
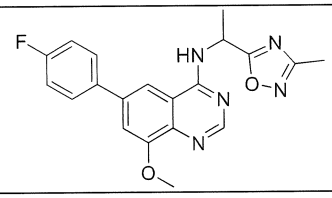
J được chọn từ nhóm bao gồm

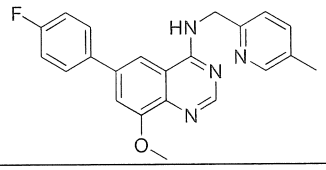
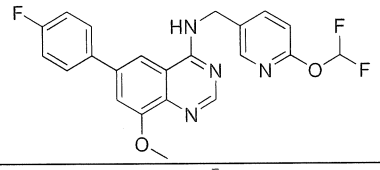
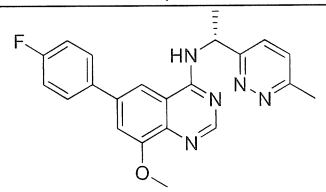
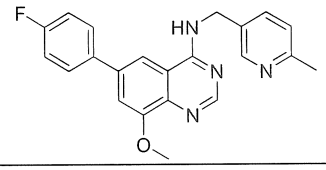
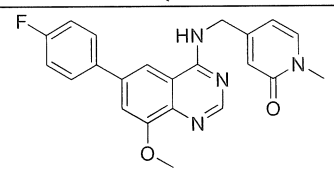
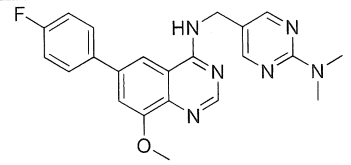
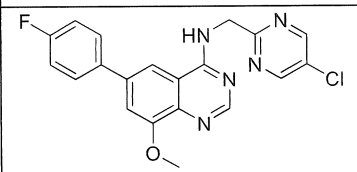
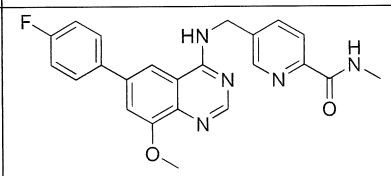
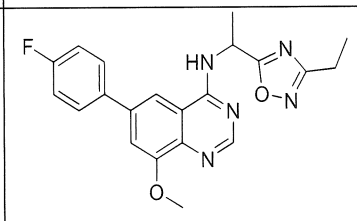
(C_1-C_6)alkyl, tốt hơn là metyl,

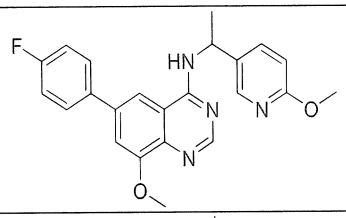
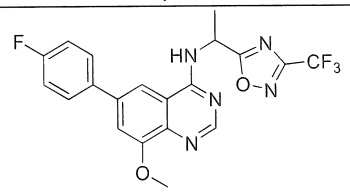
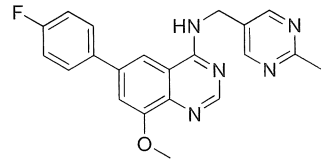
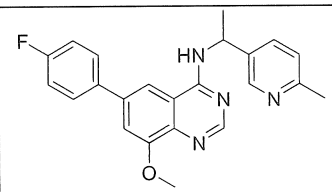
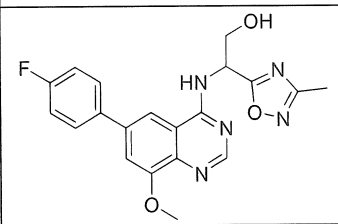
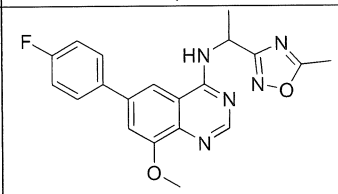
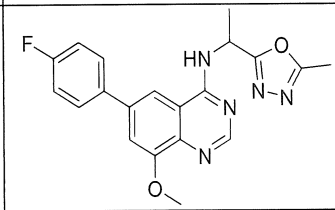
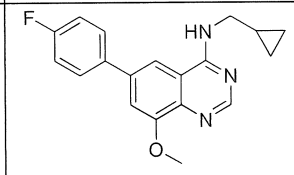
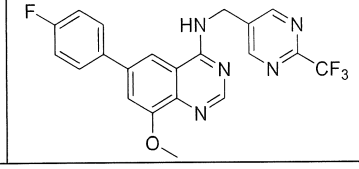
-OR^C trong đó R^C là H hoặc (C_1-C_6)alkyl, tốt hơn là metyl.

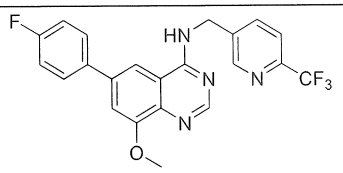
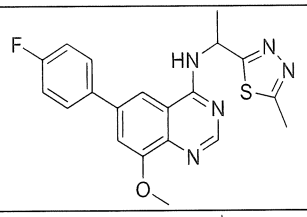
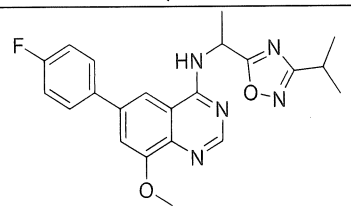
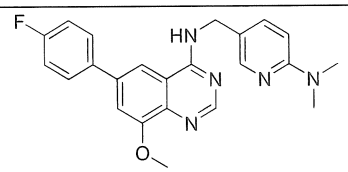
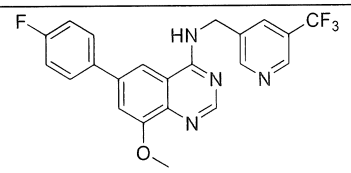
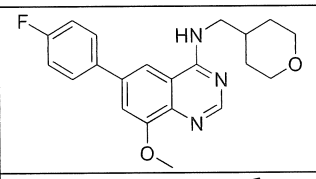
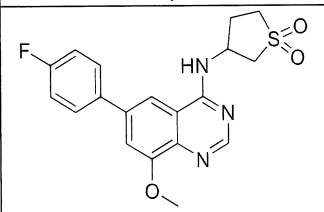
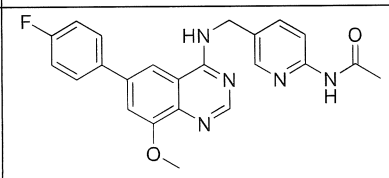
Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến ít nhất một hợp chất như được liệt kê trong bảng 4 dưới đây và các muối dược dụng của chúng.

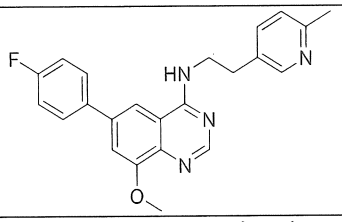
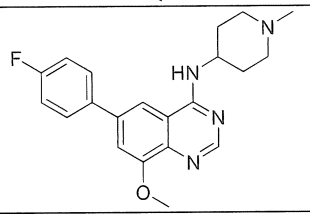
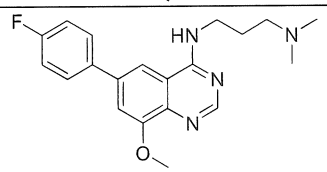
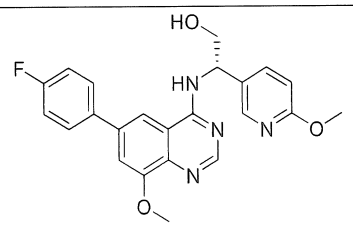
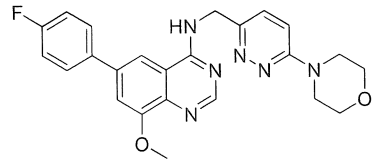
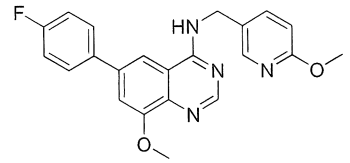
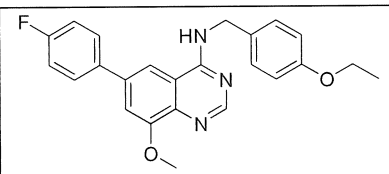
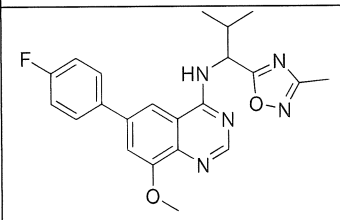
Bảng 4: Danh sách các hợp chất được ưu tiên có công thức (I)

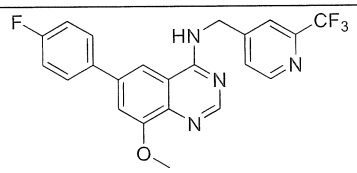
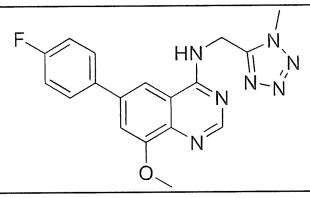
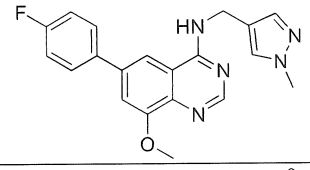
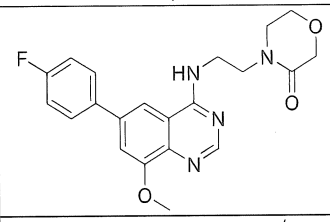
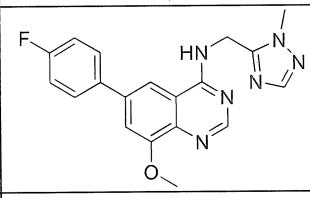
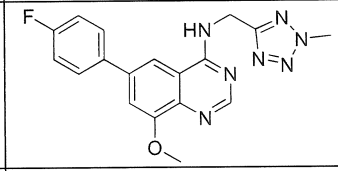
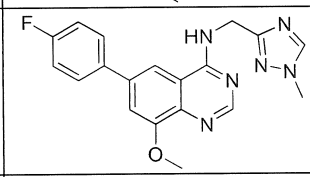
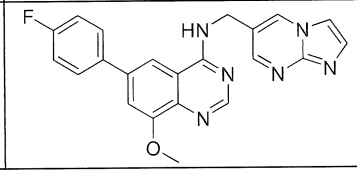
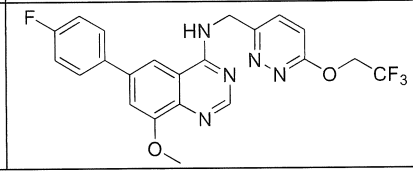
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học
Ví dụ 183		(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-2-metyl-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5 yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 184		(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-amino)-quinazolin-2-ol
Ví dụ 185		(R)-6-(4-flophenyl)-2,8-dimetoxy-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 1		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

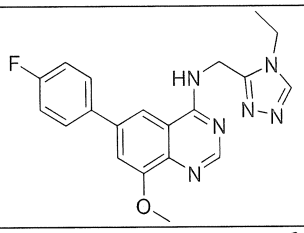
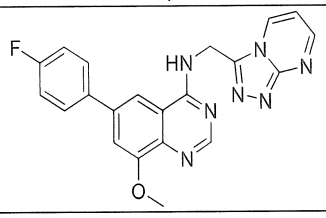
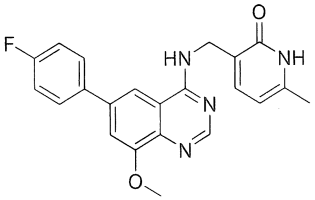
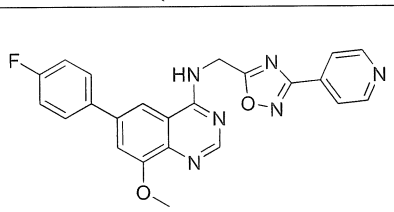
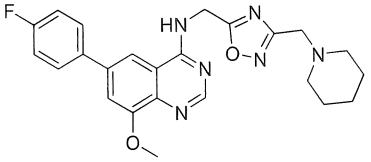
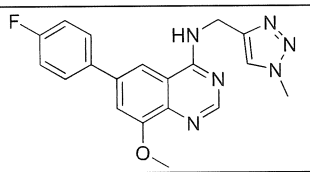
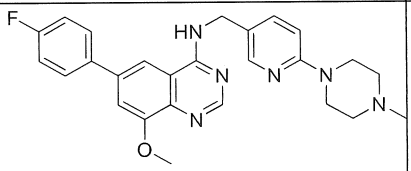
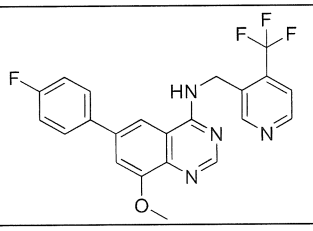
Ví dụ 2		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 3		N-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 4		(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 5		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 6		4-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on
Ví dụ 7		N-((2-(dimetylamino)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 8		N-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 9		5-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)-N-metylpicolinamit
Ví dụ 10		N-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin

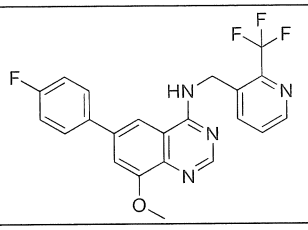
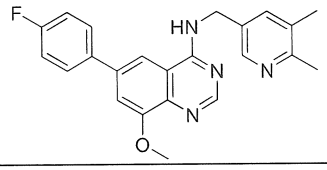
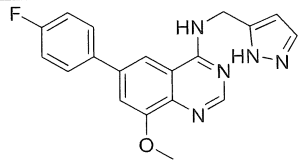
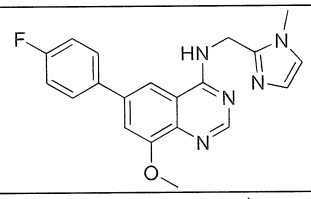
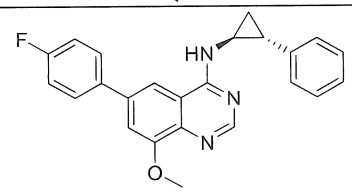
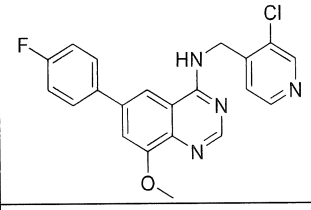
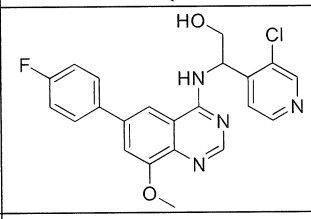
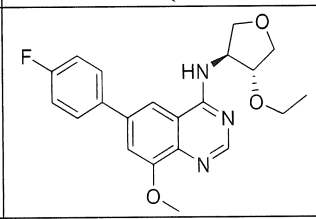
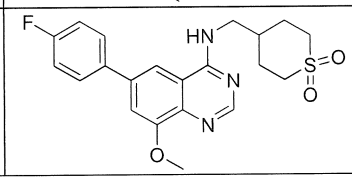
Ví dụ 11		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 12		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 13		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-metylpyrimidin-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 14		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 15		2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol
Ví dụ 16		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 18		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 17		N-(xyclopropylmetyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 19		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin

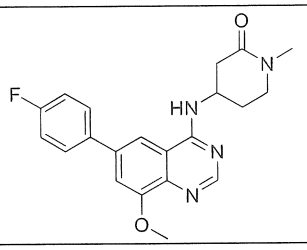
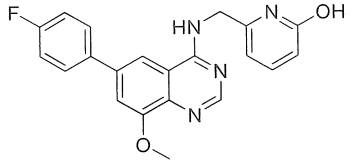
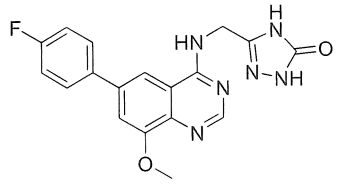
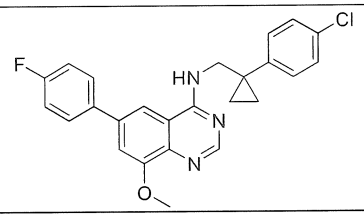
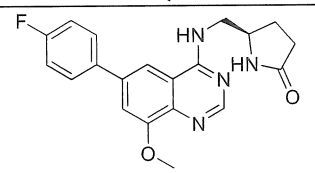
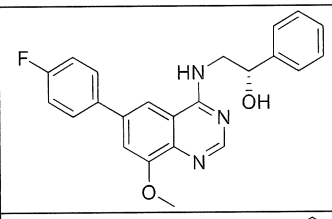
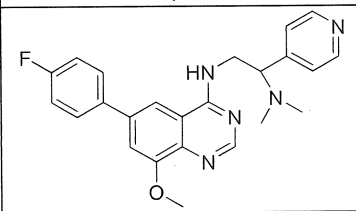
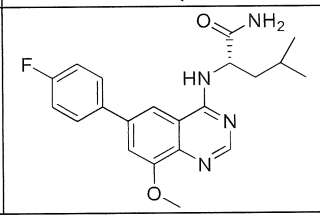
Ví dụ 20		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 21		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 22		6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 23		N-((6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 24		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[[5-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 25		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 26		3-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)tetrahydrothiophen 1,1-dioxit
Ví dụ 27		N-(5-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)pyridin-2-yl)axetamit

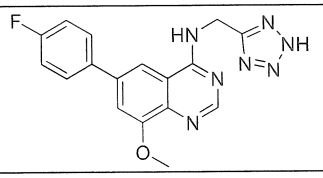
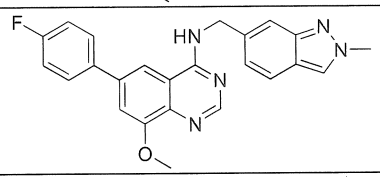
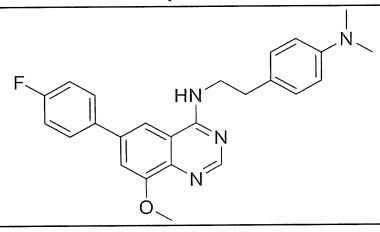
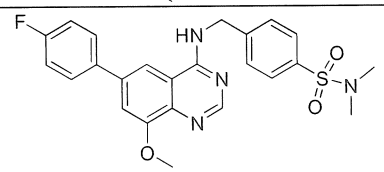
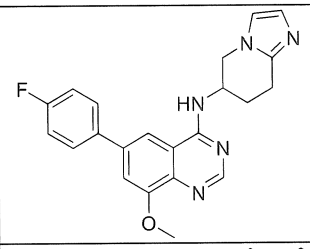
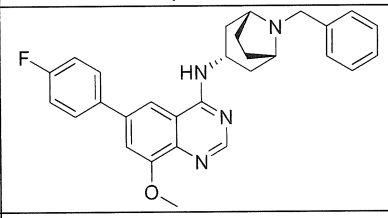
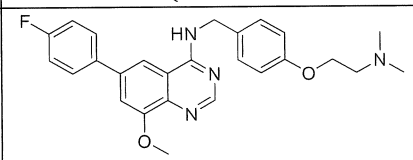
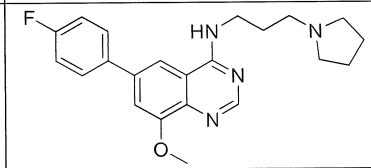
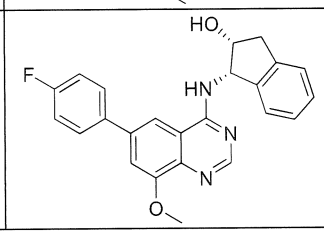
Ví dụ 28		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 29		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-metylpiperidin-4-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 30		N1-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diamin
Ví dụ 31		(S)-2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-ol
Ví dụ 32		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-morpholinopyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 33		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 34		N-(4-etoxybenzyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 35		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propyl)quinazolin-4-amin

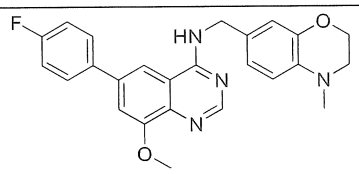
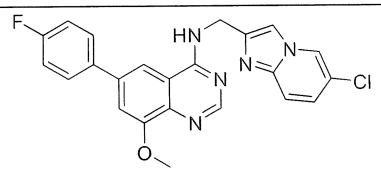
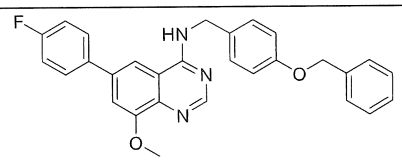
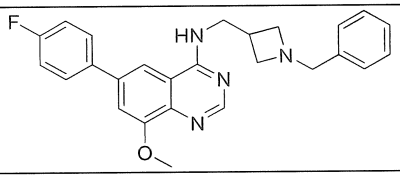
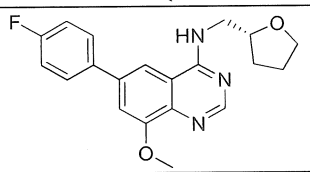
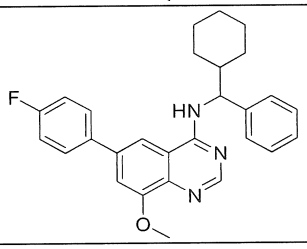
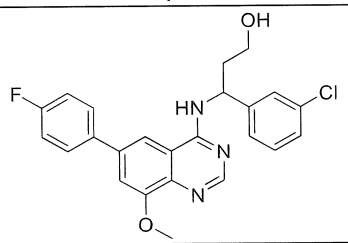
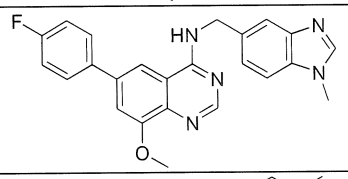
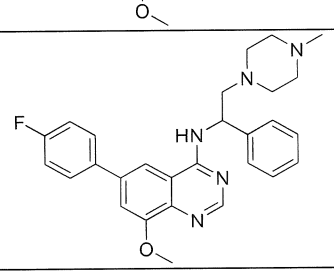
Ví dụ 36		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[[2-(triflometyl)-4-pyridyl]metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 38		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 39		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 41		4-(2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)etyl)morpholin-3-on
Ví dụ 42		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 43		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 44		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 45		6-(4-flophenyl)-N-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-ylmetyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 46		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-(2,2,2-trifloetoxy)pyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin

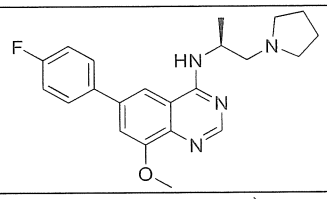
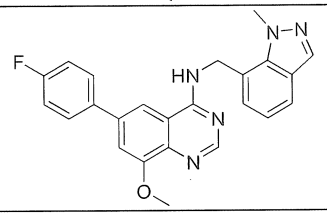
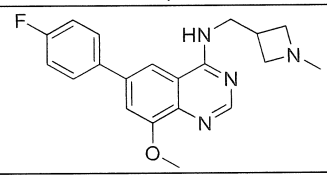
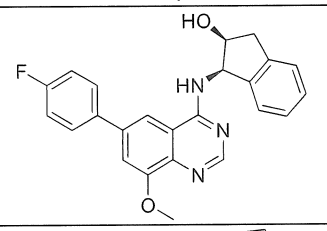
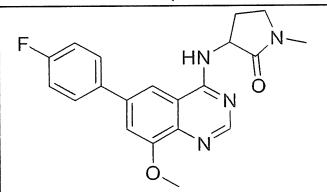
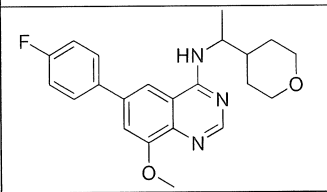
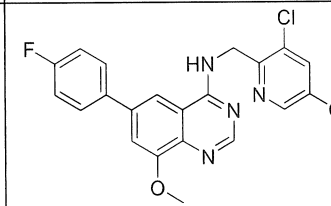
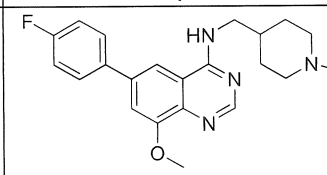
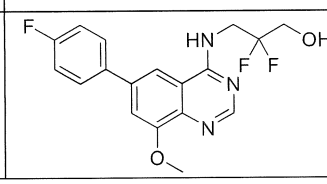
Ví dụ 47		N-((4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 48		N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-ylmetyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 49		3-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)-6-metylpyridin-2(1H)-on
Ví dụ 50		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 51		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((3-(piperidin-1-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 52		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 53		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 54		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((4-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin

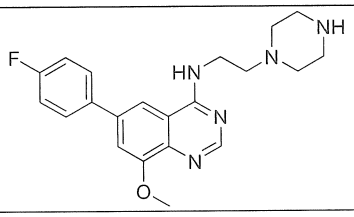
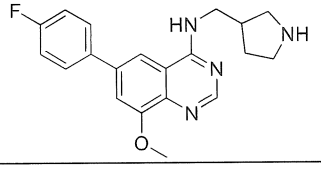
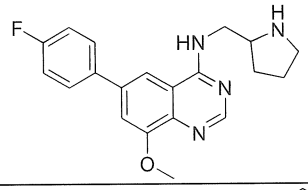
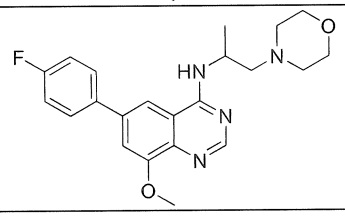
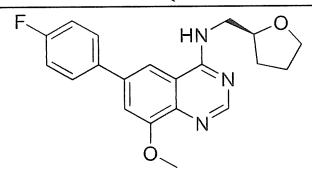
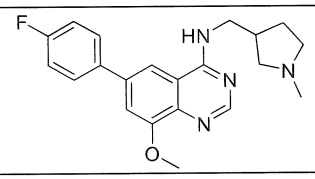
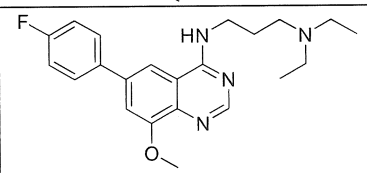
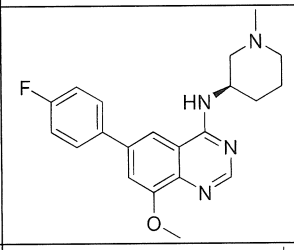
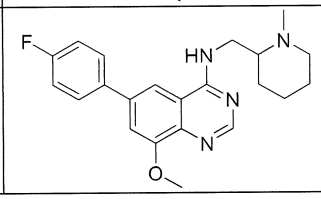
Ví dụ 55		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 56		N-((5,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 57		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 58		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metylimidazol-2-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 59		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-phenylxyclopropyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 60		N-[(3-clo-4-pyridyl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 61		2-(3-clo-4-pyridyl)-2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]etanol
Ví dụ 62		N-[(3S,4R)-4-etoxytetrahydrofuran-3-yl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 63		N-[(1,1-dioxothian-4-yl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin

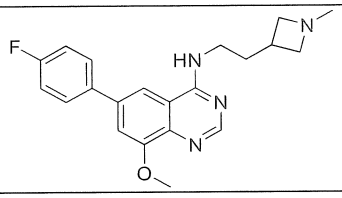
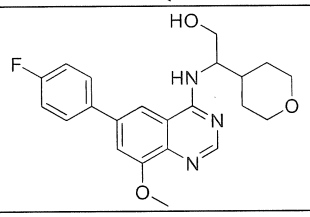
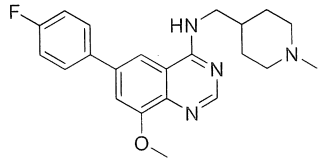
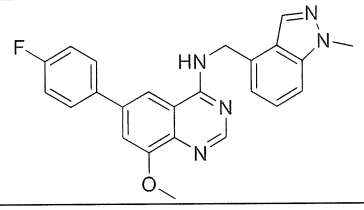
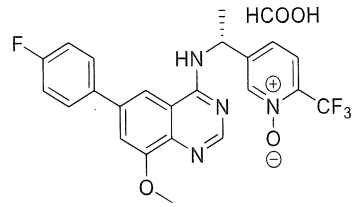
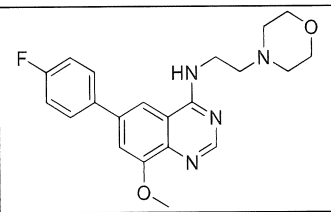
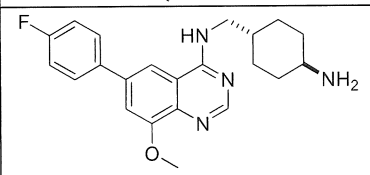
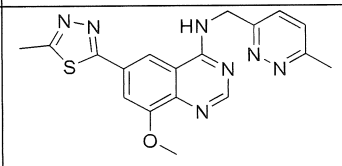
Ví dụ 64		4-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-1-metyl-piperidin-2-on
Ví dụ 65		6-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-1H-pyridin-2-on
Ví dụ 66		3-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-1,4-dihydro-1,2,4-triazol-5-on
Ví dụ 67		N-[[1-(4-clophenyl)xyclopropyl]metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 68		(5R)-5-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]pyrolidin-2-on
Ví dụ 69		(1S)-2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-1-phenyl-etanol
Ví dụ 70		N'-[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]-N,N-dimetyl-1-(4-pyridyl)etan-1,2-diamin
Ví dụ 71		(2S)-2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-4-metyl-pentanamit

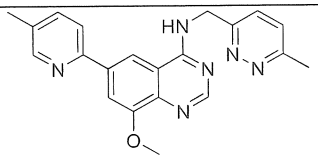
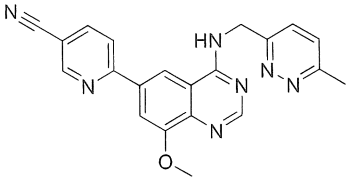
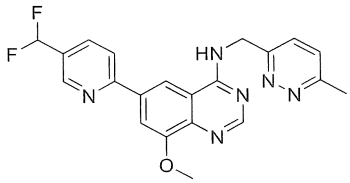
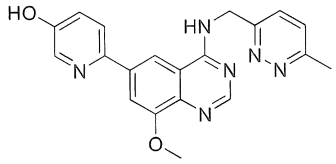
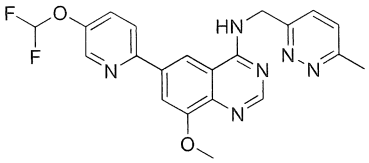
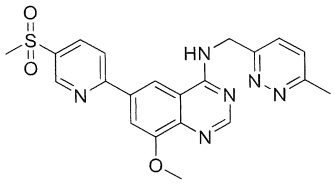
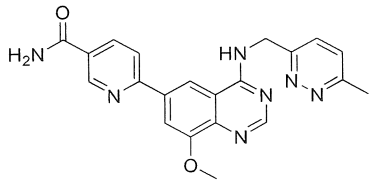
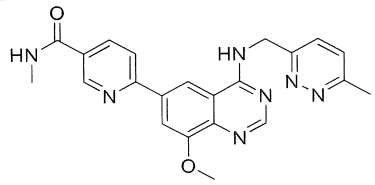
Ví dụ 72		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2H-tetrazol-5-ylmetyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 73		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(2-metylindazol-6-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 74		N-[2-[4-(dimetylamino)phenyl]etyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 75		4-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit
Ví dụ 76		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 77		N-[(1R,5S)-8-benzyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 78		N-[[4-[2-(dimetylamino)etoxy]phenyl]metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 79		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(3-pyrolidin-1-ylpropyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 80		(1S,2R)-1-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]indan-2-ol

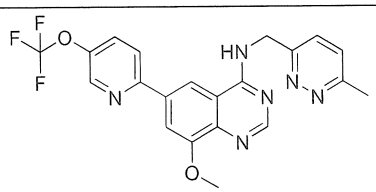
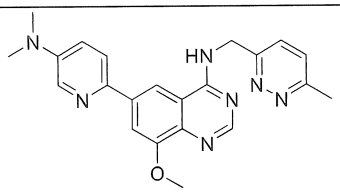
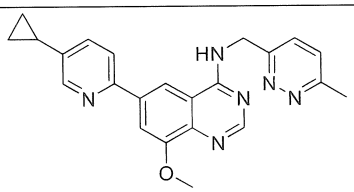
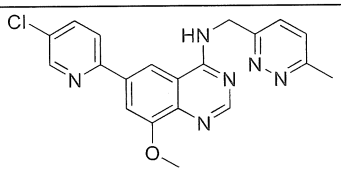
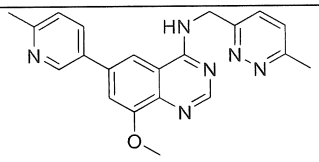
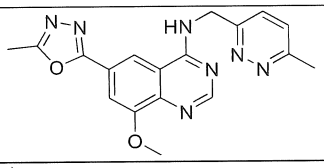
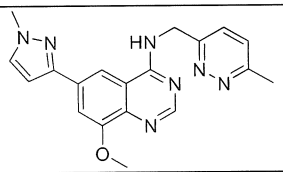
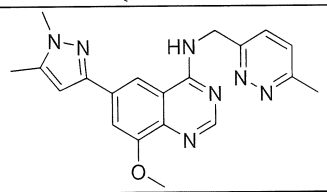
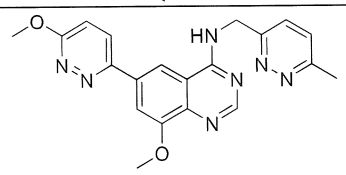
Ví dụ 81		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-7-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 82		N-[(6-cloimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 83		N-[(4-benzyloxyphenyl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 84		N-[(1-benzylazetidin-3-yl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 85		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 86		N-[xyclohexyl(phenyl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 87		3-(3-clophenyl)-3-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]propan-1-ol
Ví dụ 88		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metylbenzimidazol-5-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 89		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-1-phenyl-etyl]quinazolin-4-amin

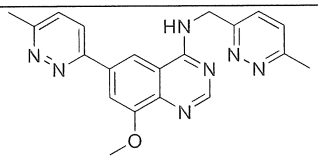
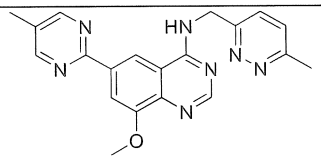
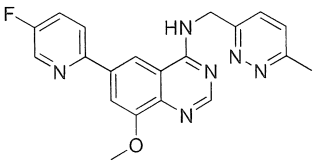
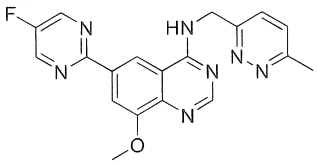
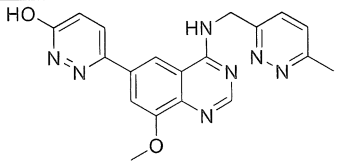
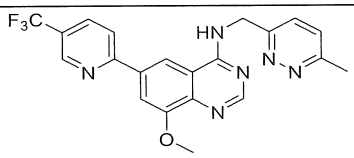
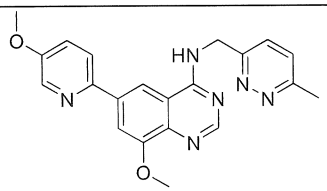
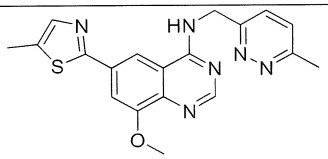
Ví dụ 90		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1S)-1-metyl-2-pyrolidin-1-yl-etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 91		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metylindazol-7-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 92		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metylazetidin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 93		(1R,2S)-1-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]indan-2-ol
Ví dụ 94		3-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-1-metyl-pyrolidin-2-on
Ví dụ 95		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-tetrahydropyran-4-yletyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 96		N-[[3-clo-5-(triflometyl)-2-pyridyl]metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 97		1-[4-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-1-piperidyl]etanon
Ví dụ 98		2,2-diflo-3-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]propan-1-ol

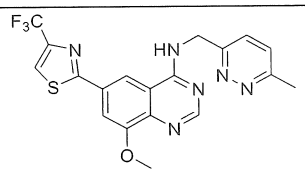
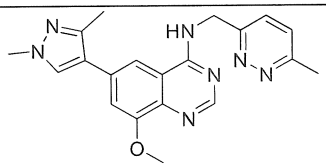
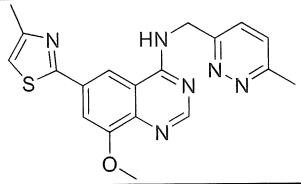
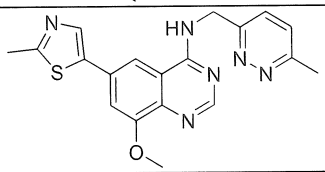
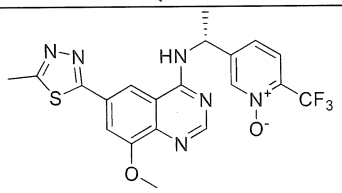
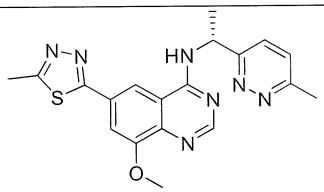
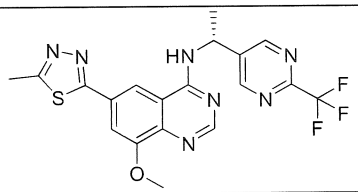
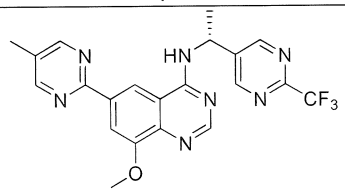
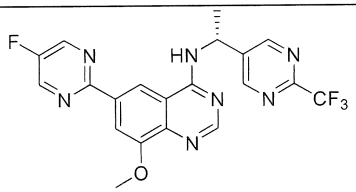
Ví dụ 99		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-piperazin-1-yletyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 100		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(pyrolidin-3-ylmetyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 101		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(pyrolidin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 102		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-metyl-2-morpholino-etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 103		(S)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 104		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metylpyrolidin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 105		N1,N1-dietyl-N3-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)propan-1,3-diamin
Ví dụ 106		(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-metylpiperidin-3-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 107		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metylpiperidin-2-yl)metyl)quinazolin-4-amin

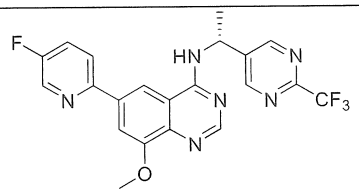
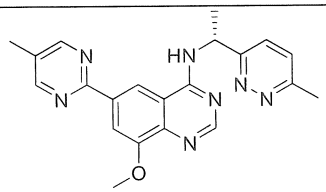
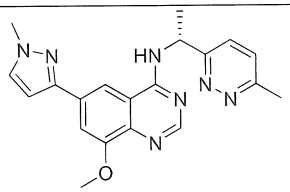
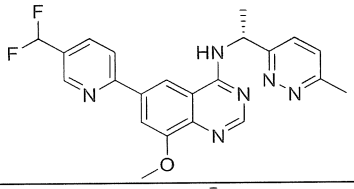
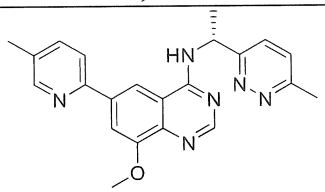
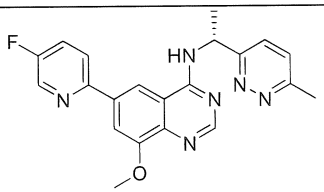
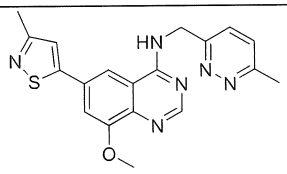
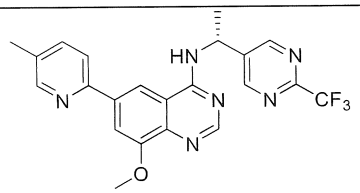
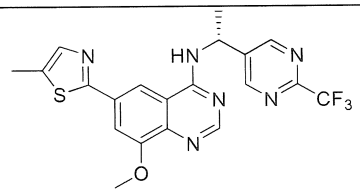
Ví dụ 108		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-(1-metylazetidin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 109		2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-2-tetrahydropyran-4-yl-etanol format
Ví dụ 110		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metyl-4-piperidyl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 111		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metylindazol-4-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 112		(R)-5-(1-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit format
Ví dụ 113		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-morpholinoetyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 114		N-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 115		8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin

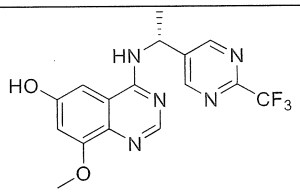
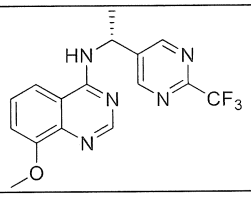
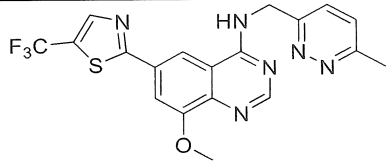
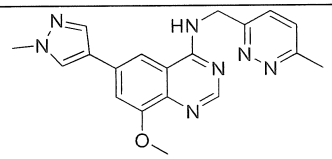
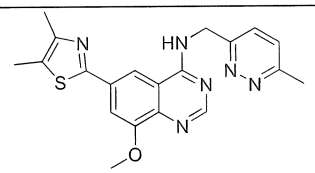
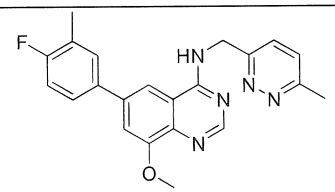
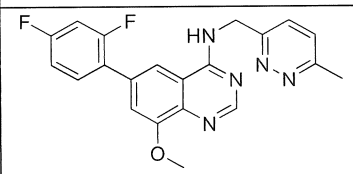
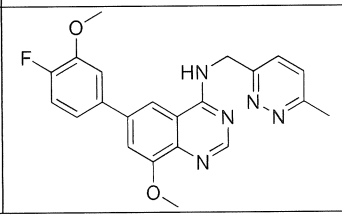
Ví dụ 116		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 117		6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)nicotinonitril
Ví dụ 118		6-(5-(diflometyl)pyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 119		6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)pyridin-3-ol
Ví dụ 120		6-(5-(diflometoxy)pyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 121		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 122		6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)nicotinamit
Ví dụ 123		6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)-N-metylnicotinamit

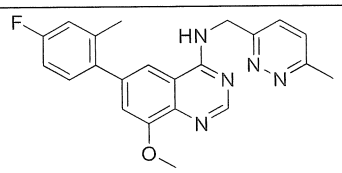
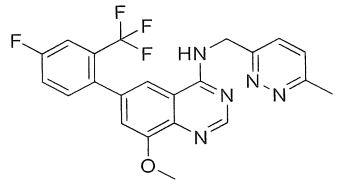
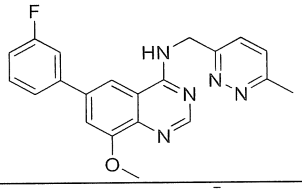
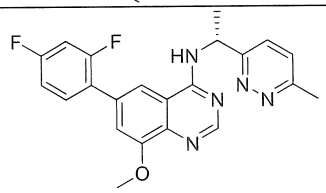
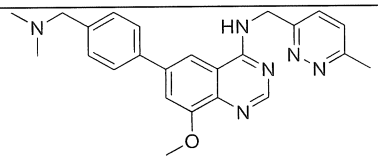
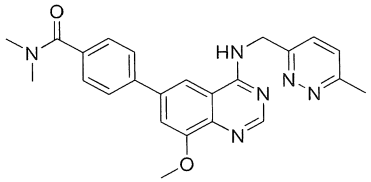
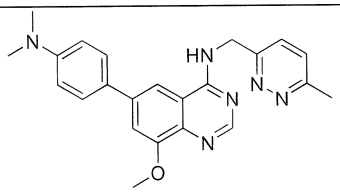
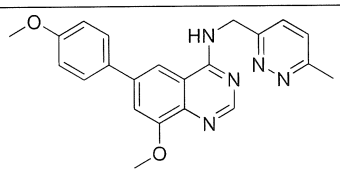
Ví dụ 124		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-(triflometoxy)pyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 125		6-[5-(dimetylamino)-2-pyridyl]-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 126		6-(5-xyclopropylpyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 127		6-(5-clopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 128		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(6-metylpyridin-3-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 129		8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 130		8-metoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 131		6-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 132		8-metoxy-6-(6-metoxypyridazin-3-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin

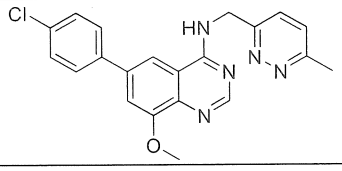
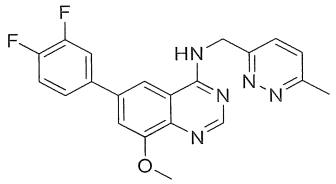
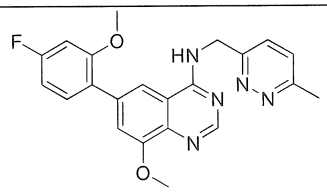
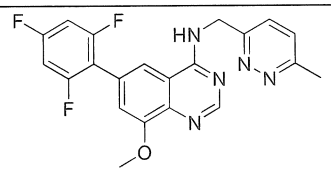
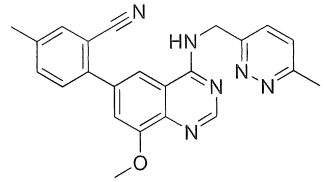
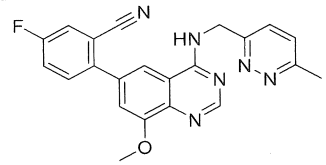
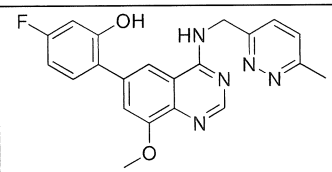
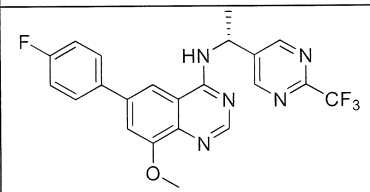
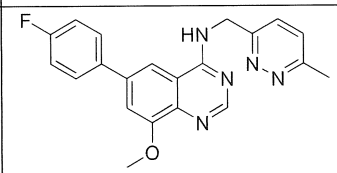
Ví dụ 133		8-metoxy-6-(6-metylpyridazin-3-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 134		8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 135		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 136		6-(5-flopyrimidin-2-yl)-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 137		6-[8-metoxy-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-6-yl]pyridazin-3-ol
Ví dụ 138		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 139		8-metoxy-6-(5-metoxypyridin-2-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 140		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin

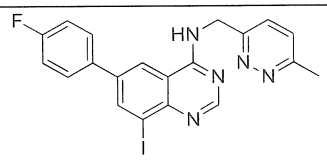
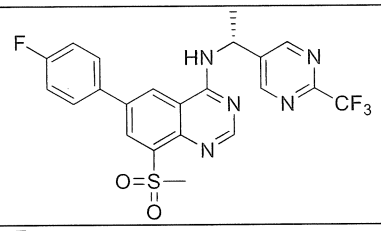
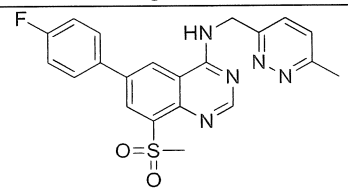
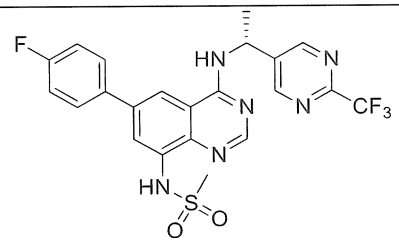
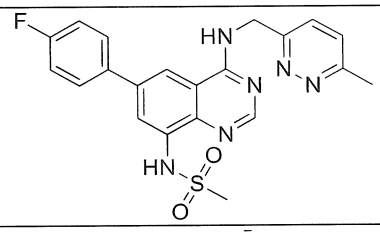
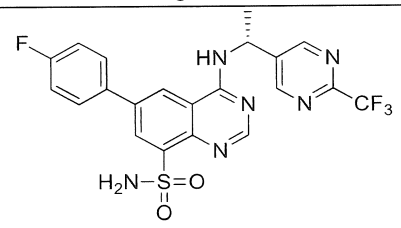
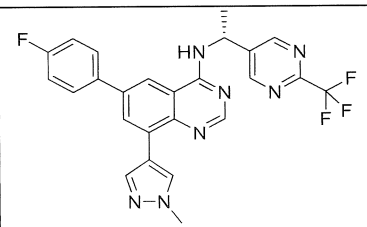
Ví dụ 141		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 142		6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 143		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(4-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 144		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(2-metylthiazol-5-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 145		(R)-5-(1-((8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)quinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit
Ví dụ 146		(R)-8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 147		(R)-8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 148		8-metoxy-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 149		6-(5-flopyrimidin-2-yl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin

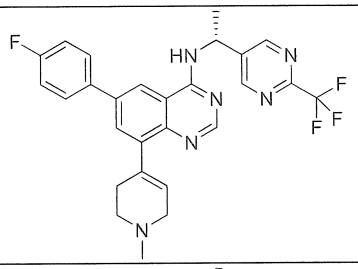
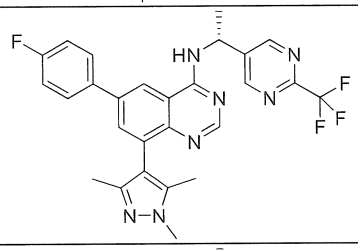
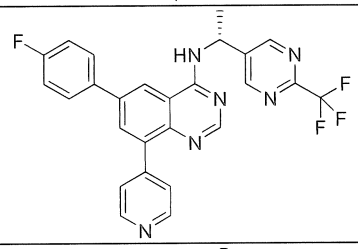
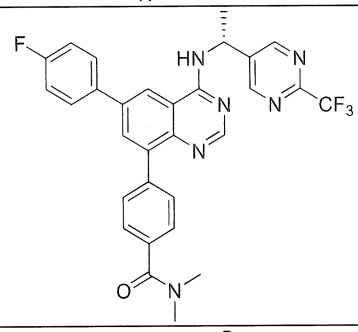
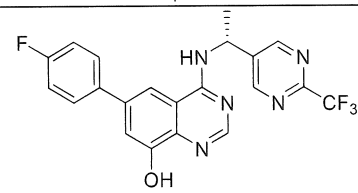
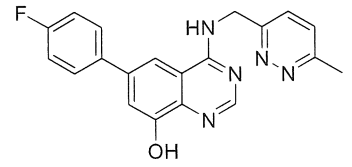
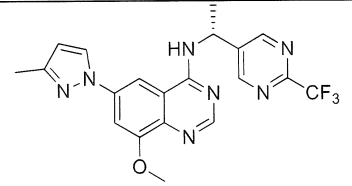
Ví dụ 150		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 151		8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 152		8-metoxy-6-(1-metylpyrazol-3-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 153		6-[5-(diflometyl)-2-pyridyl]-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 154		8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 155		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 156		8-metoxy-6-(3-metylisothiazol-5-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 157		(R)-8-metoxy-6-(5-metylpyridin-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 158		(R)-8-metoxy-6-(5-metylthiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

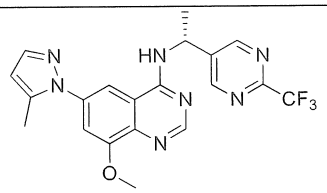
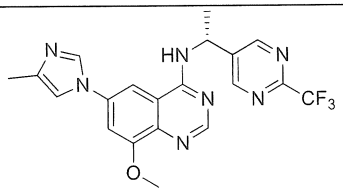
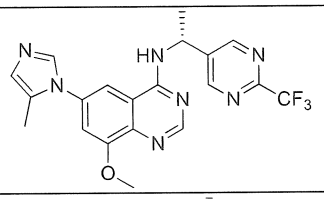
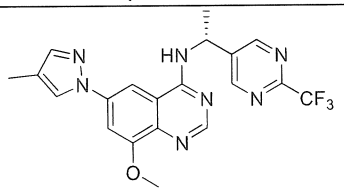
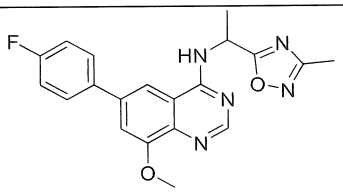
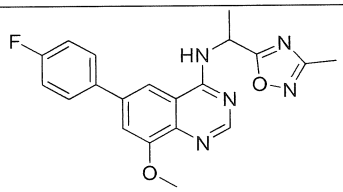
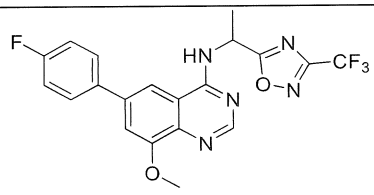
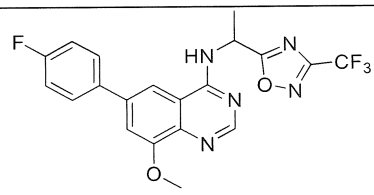
Ví dụ 159		(R)-8-metoxy-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-6-ol
Ví dụ 160		(R)-8-metoxy-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 161		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-(triflometyl)thiazol-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 163		8-metoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 163a		6-(4,5-dimetylthiazol-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 164		6-(4-flo-3-metylphenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 165		6-(2,4-diflophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 166		6-(4-flo-3-metoxyphenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin

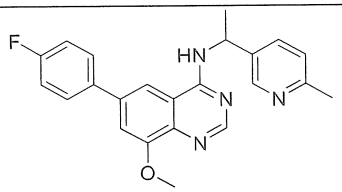
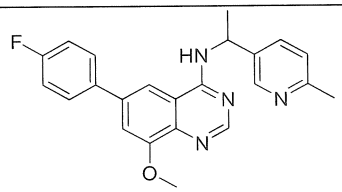
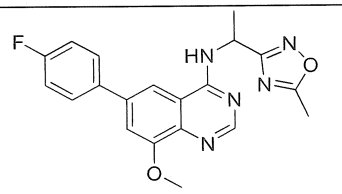
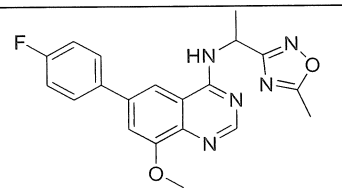
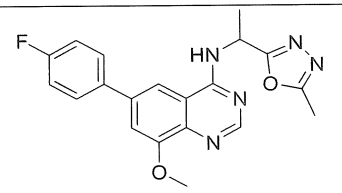
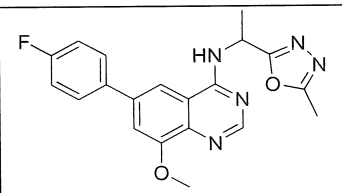
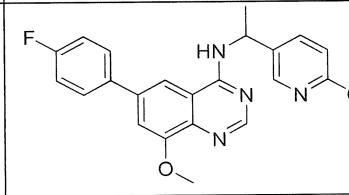
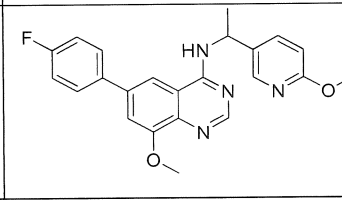
Ví dụ 167		6-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 168		6-(4-flo-2-(triflometyl)phenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 169		6-(3-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 170		6-(2,4-diflophenyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 171		6-[4-[(dimetylamino)metyl]phenyl]-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin format
Ví dụ 172		4-[8-metoxy-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-6-yl]-N,N-dimetyl-benzamit
Ví dụ 173		6-[4-(dimetylamino)phenyl]-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 174		8-metoxy-6-(4-metoxyphenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin

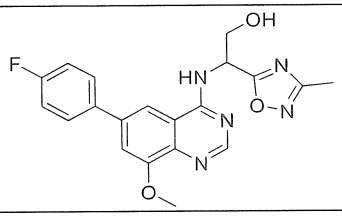
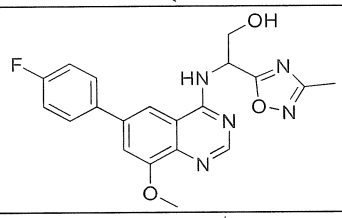
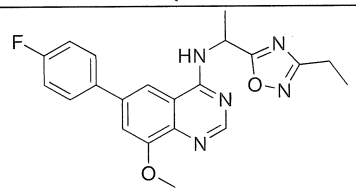
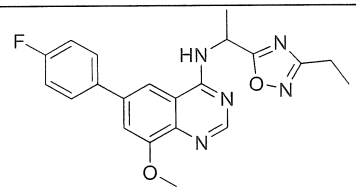
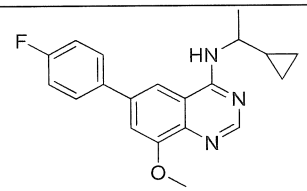
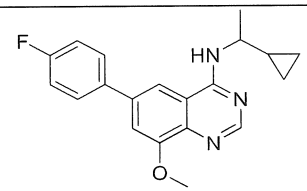
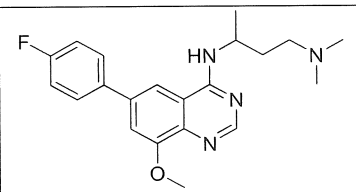
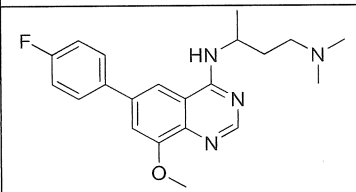
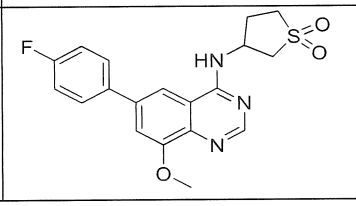
Ví dụ 175		6-(4-clophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 176		6-(3,4-diflophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 176a		6-(4-flo-2-metoxyphenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 177		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(2,4,6-triflophenyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 178		2-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)-5-metylbenzonitril
Ví dụ 179		5-flo-2-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)benzonitril
Ví dụ 180		5-flo-2-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)phenol
Ví dụ 181		(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 182		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin

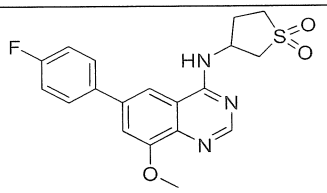
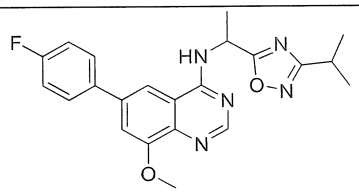
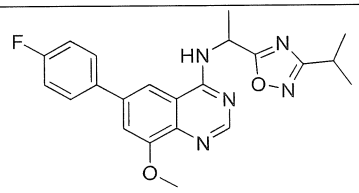
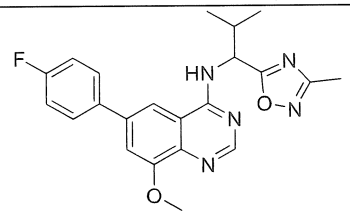
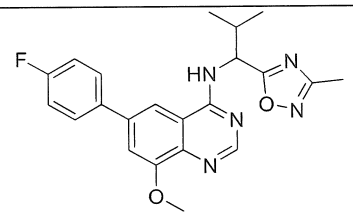
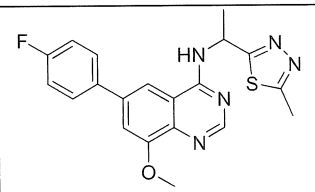
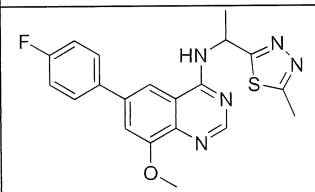
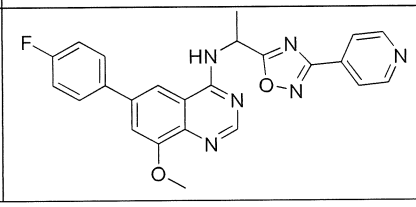
Ví dụ 187		6-(4-flophenyl)-8-iodo-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 188		(R)-6-(4-flophenyl)-8-(metylsulfonyl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 189		6-(4-flophenyl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-8-(metylsulfonyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 190		(R)-N-(6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)metansulfonamit
Ví dụ 191		N-(6-(4-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl)metansulfonamit
Ví dụ 192		(R)-6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-sulfonamit
Ví dụ 193		(R)-6-(4-flophenyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

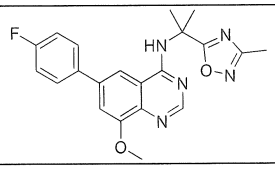
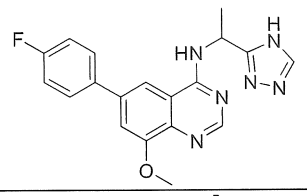
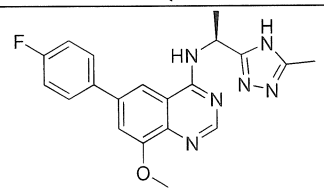
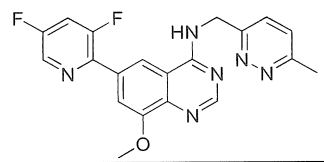
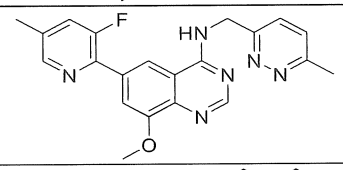
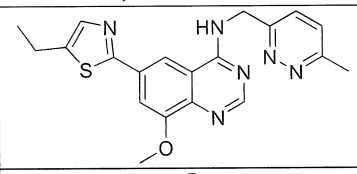
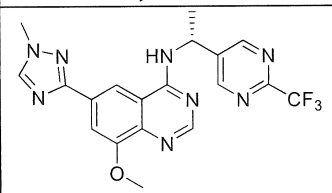
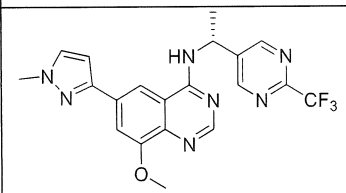
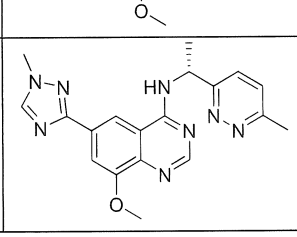
Ví dụ 194		(R)-6-(4-flophenyl)-8-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 195		(R)-6-(4-flophenyl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-8-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 196		(R)-6-(4-flophenyl)-8-(pyridin-4-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 197		(R)-4-(6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)-N,N-dimetylbenzamit
Ví dụ 198		(R)-6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)-quinazolin-8-ol
Ví dụ 199		6-(4-flophenyl)-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-8-ol
Ví dụ 223		((R)-8-metoxy-6-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

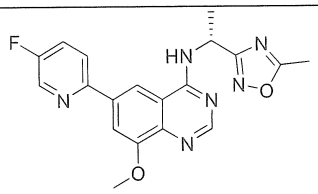
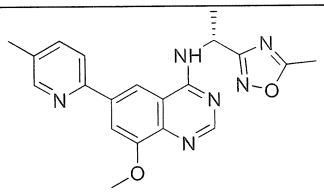
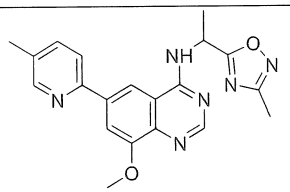
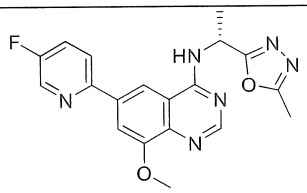
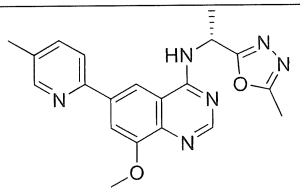
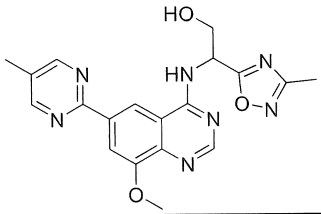
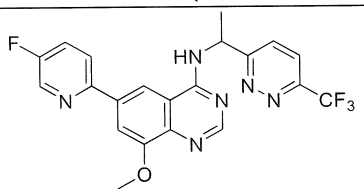
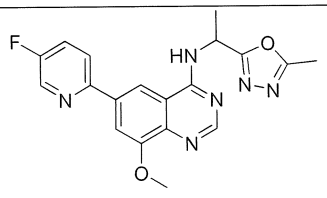
Ví dụ 224		(R)-8-metoxy-6-(5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 225		(R)-8-metoxy-6-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 226		(R)-8-metoxy-6-(5-metyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 227		(R)-8-metoxy-6-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 255		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 256		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 257		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 258		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

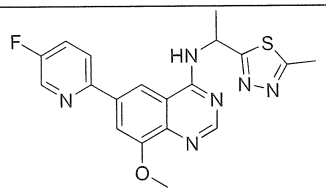
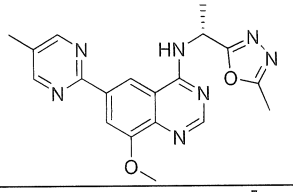
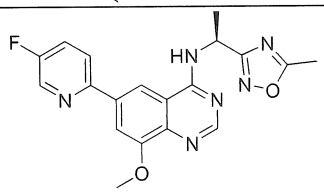
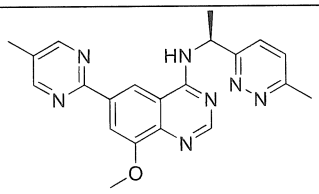
Ví dụ 259		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 260		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 261		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 262		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 263		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 264		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 265		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 266		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 267		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol
Ví dụ 268		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol
Ví dụ 269		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của N-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 270		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của N-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 271		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của N-(1-xyclopropyletyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 272		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của N-(1-xyclopropyletyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 273		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của N3-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)-N1,N1-dimetylbutan-1,3-diamin
Ví dụ 274		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của N3-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)-N1,N1-dimetylbutan-1,3-diamin
Ví dụ 275		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 3-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)tetrahydrothiophen 1,1-dioxit

Ví dụ 276		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 3-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)tetrahydrothiophen 1,1-dioxit
Ví dụ 277		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 278		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 279		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[2-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 280		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[2-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 281		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 282		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 291		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 293		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 294		(*rac*)-*N*-(1-(4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 295		(*S*)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 296		6-(3,5-diflopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 297		6-(3-flo-5-metyl-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl] quinazolin-4-amin
Ví dụ 298		6-(5-etylthiazol-2-yl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 299		(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 300		(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 301		(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-*N*-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 315		(R)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 316		(*R*)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 317		8-metoxy-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 318		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 319		8-metoxy-*N*-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 320		2-((8-metoxy-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol
Ví dụ 321		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 322		6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 323		6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 324		8-metoxy-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 325		(S)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 326		8-metoxy-N-[(1S)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin

Theo một phương án được ưu tiên nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó

Z là aryl, trong đó bất kỳ trong số aryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, halo, CN,

R_1 là H;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, (C_3-C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, trong đó bất kỳ trong số alkyl, heteroaryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_6)haloalkyl, oxo, R^AO-, aryl, (R^AR^B)N- và halo;

R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_6) haloalkyl;

Y được chọn từ nhóm bao gồm -OR^D, R^CSO_2, halo và -$NHSO_2R^C$, heteroaryl, heteroxycloalkyl, trong đó bất kỳ trong số heteroaryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, -C(O)N(R^AR^B);

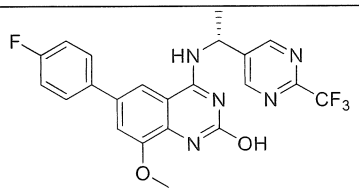
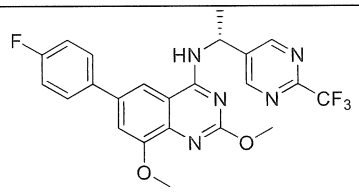
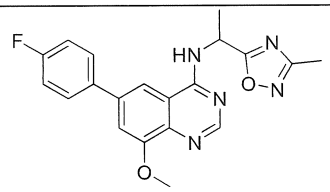
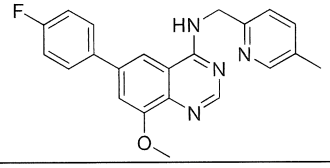
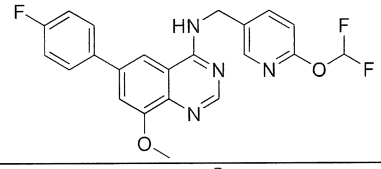
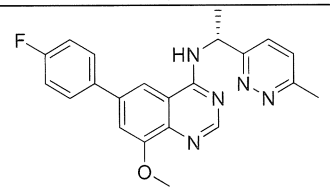
J là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm OR^C;

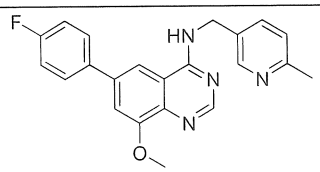
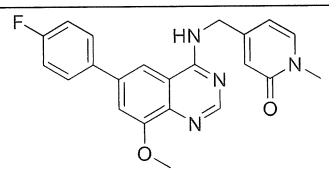
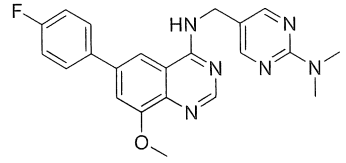
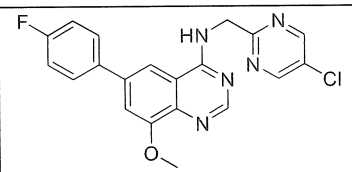
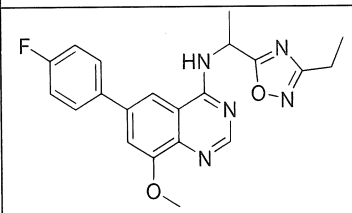
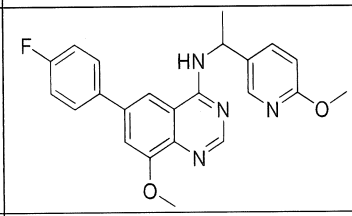
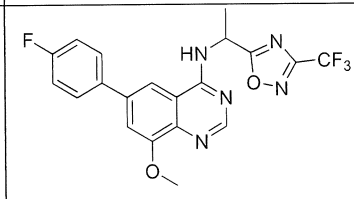
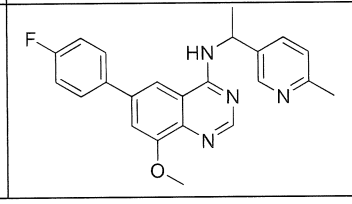
$\mathbf{R^C}$ là H, hoặc được chọn tạo thành nhóm bao gồm $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(R^AR^B)N$-;

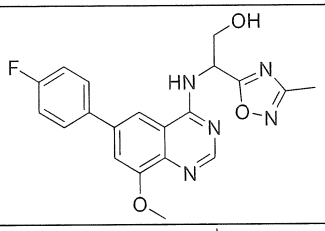
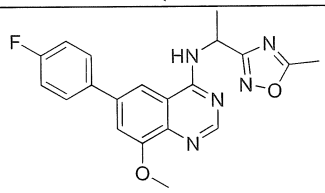
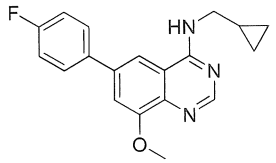
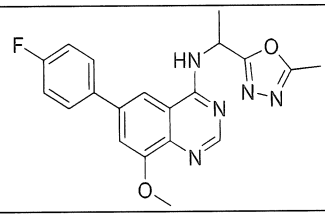
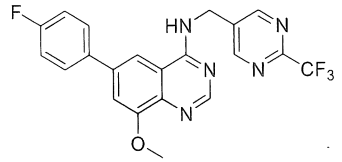
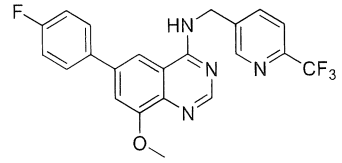
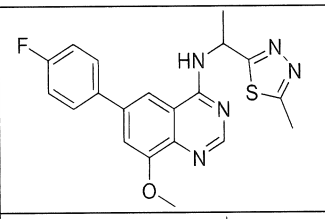
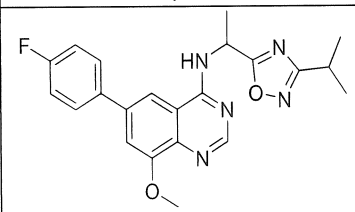
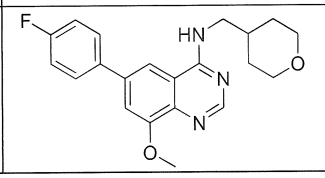
$\mathbf{R^D}$ là H hoặc $(C_1\text{-}C_6)$alkyl.

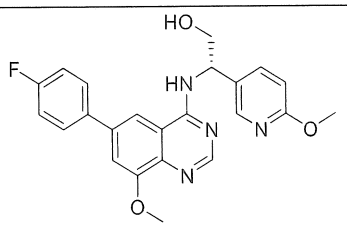
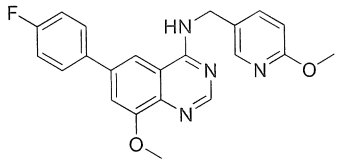
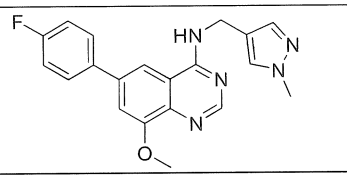
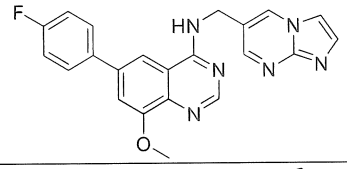
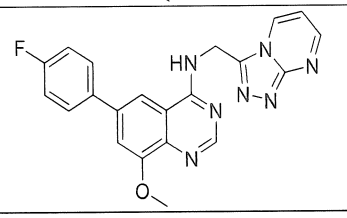
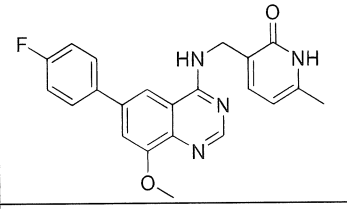
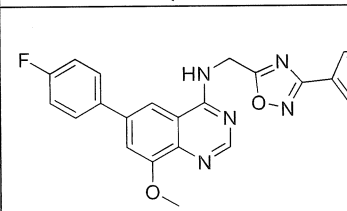
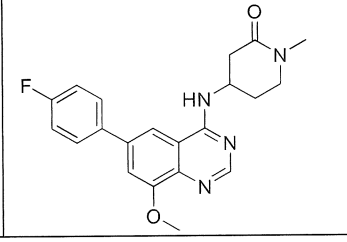
Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến ít nhất một hợp chất trong bảng 5, được chọn từ:

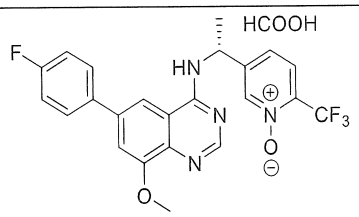
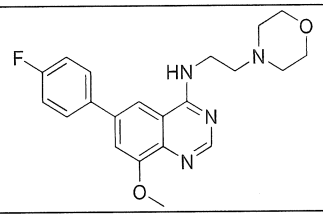
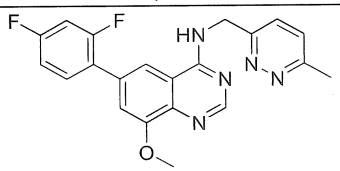
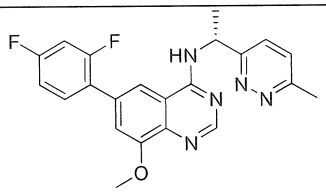
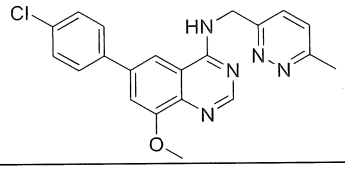
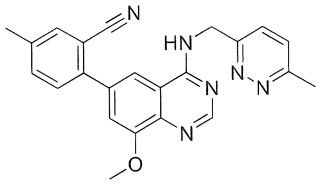
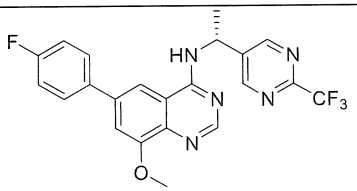
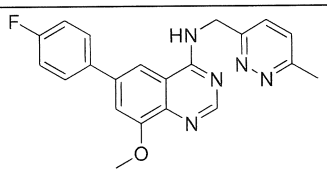
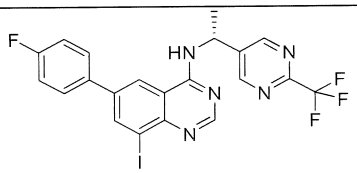
Bảng 5: Danh sách các hợp chất được ưu tiên có công thức (I)

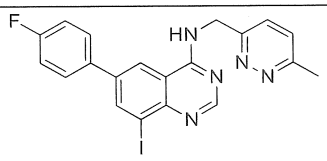
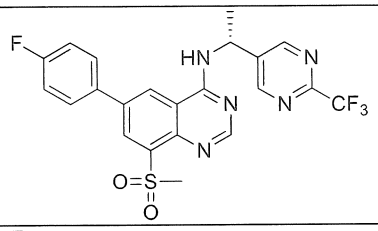
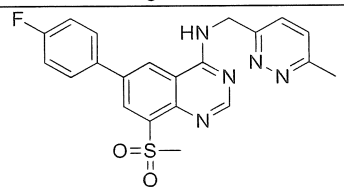
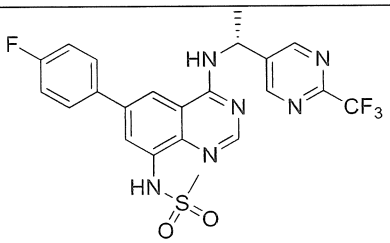
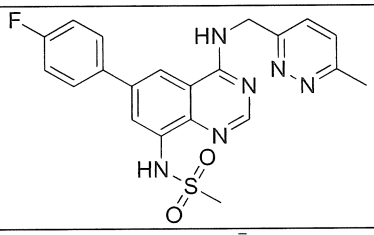
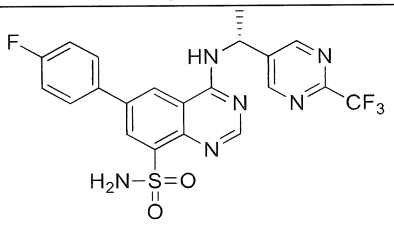
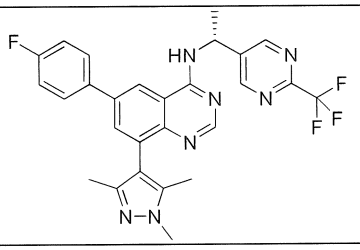
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học
Ví dụ 184		(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-amino)-quinazolin-2-ol
Ví dụ 185		(R)-6-(4-flophenyl)-2,8-dimetoxy-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 1		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 2		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 3		N-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 4		(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

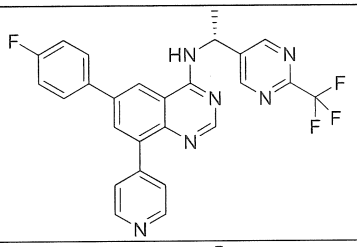
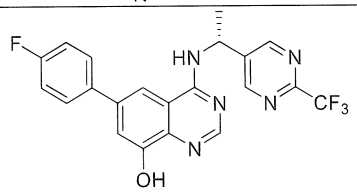
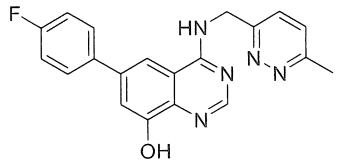
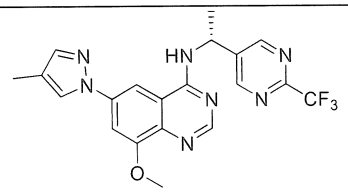
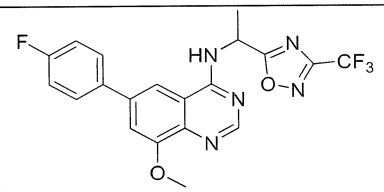
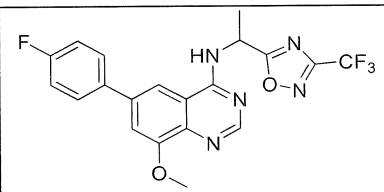
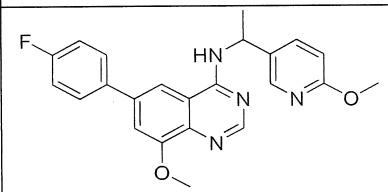
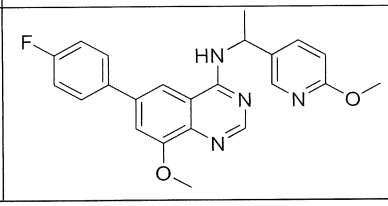
Ví dụ 5		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 6		4-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on
Ví dụ 7		N-((2-(dimetylamino)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 8		N-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 10		N-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 11		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 12		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 14		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

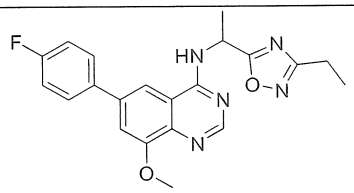
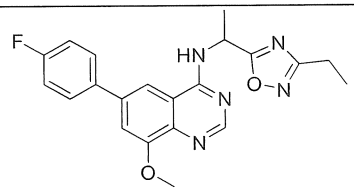
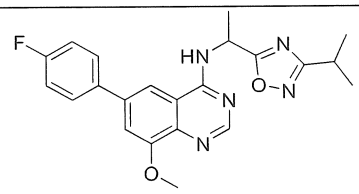
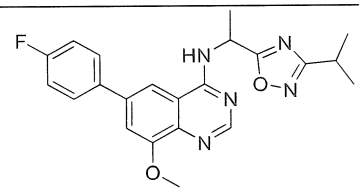
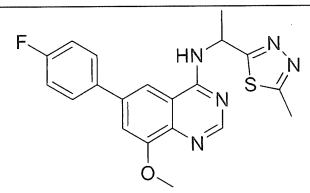
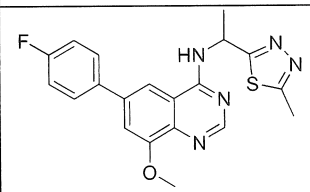
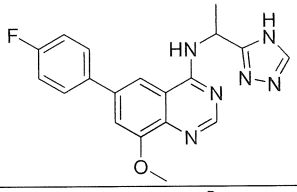
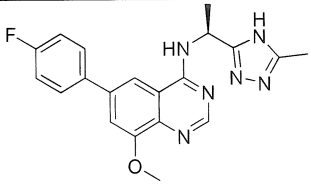
Ví dụ 15		2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol
Ví dụ 16		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 17		N-(xyclopropylmetyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 18		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 19		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 20		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 21		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 22		6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 25		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 31		(S)-2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-ol
Ví dụ 33		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 39		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 45		6-(4-flophenyl)-N-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-ylmetyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 48		N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-ylmetyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 49		3-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)-6-metylpyridin-2(1H)-on
Ví dụ 50		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 64		4-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-1-metyl-piperidin-2-on

Ví dụ 112		(R)-5-(1-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit format
Ví dụ 113		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-morpholinoetyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 165		6-(2,4-diflophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 170		6-(2,4-diflophenyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 175		6-(4-clophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 178		2-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)-5-metylbenzonitril
Ví dụ 181		(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 182		6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 186		(R)-6-(4-flophenyl)-8-iodo-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 187		6-(4-flophenyl)-8-iodo-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 188		(R)-6-(4-flophenyl)-8-(metylsulfonyl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 189		6-(4-flophenyl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-8-(metylsulfonyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 190		(R)-N-(6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)metansulfonamit
Ví dụ 191		N-(6-(4-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl)metansulfonamit
Ví dụ 192		(R)-6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-sulfonamit
Ví dụ 195		(R)-6-(4-flophenyl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-8-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 196		(R)-6-(4-flophenyl)-8-(pyridin-4-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 198		(R)-6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)-quinazolin-8-ol
Ví dụ 199		6-(4-flophenyl)-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-8-ol
Ví dụ 227		(R)-8-metoxy-6-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 257		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 258		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 265		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 266		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 269		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của N-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 270		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của N-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 277		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 278		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-8-metoxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 281		Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 282		Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 294		(*rac*)-*N*-(1-(4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin
Ví dụ 295		(*S*)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

Theo một phương án được ưu tiên nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)

trong đó

Z là heteroaryl trong đó bất kỳ trong số heteroaryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, halo, CN, (C_1-C_6)haloalkyl;

$\mathbf{R_1}$ là H;

$\mathbf{R_2}$ được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-,

trong đó bất kỳ trong số alkyl, heteroaryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_6)haloalkyl và -oxo;

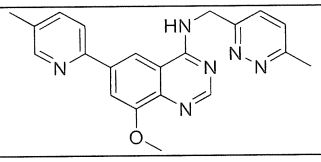
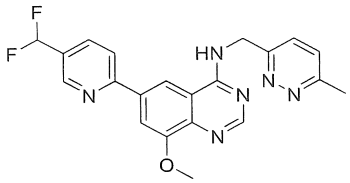
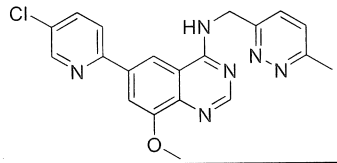
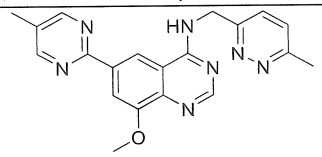
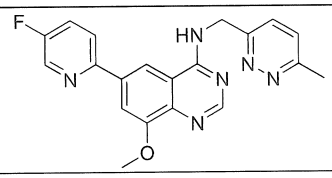
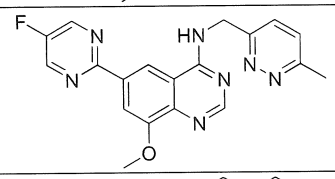
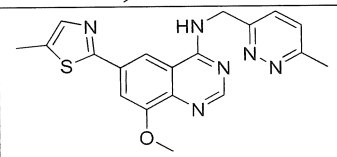
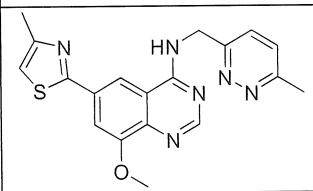
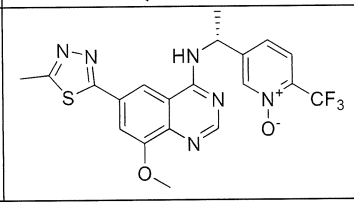
Y là $-OR^D$;

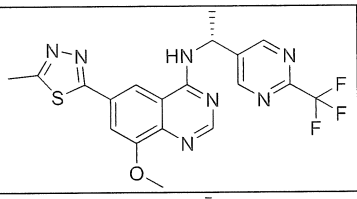
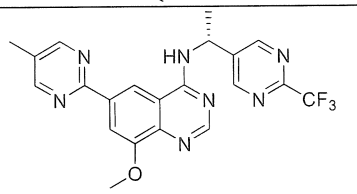
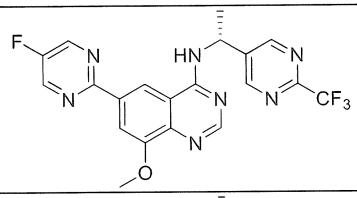
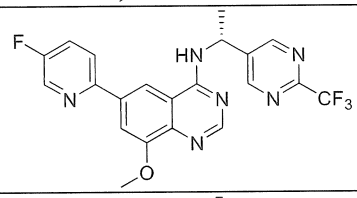
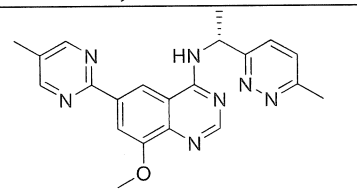
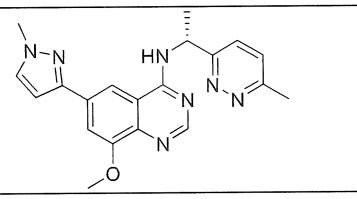
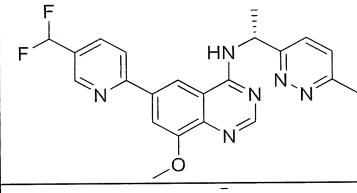
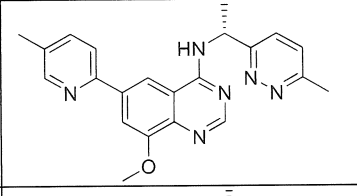
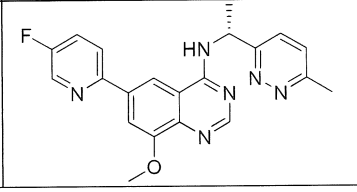
J là H;

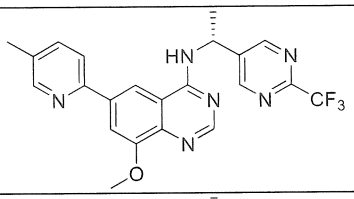
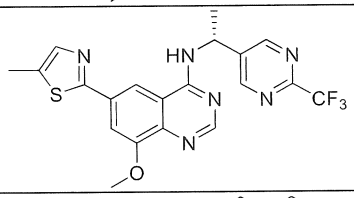
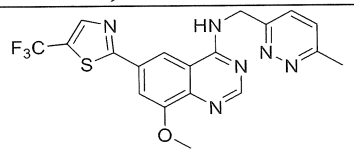
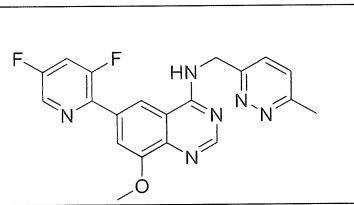
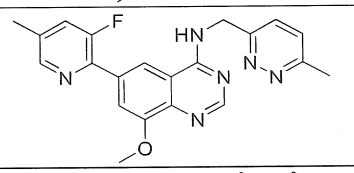
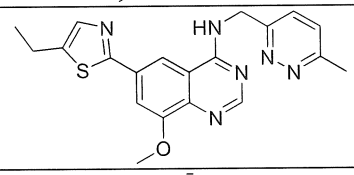
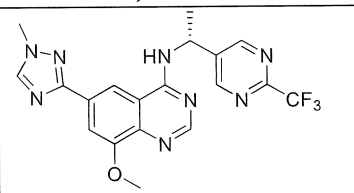
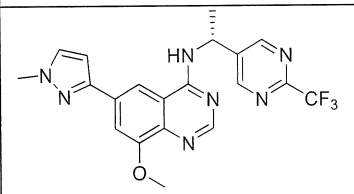
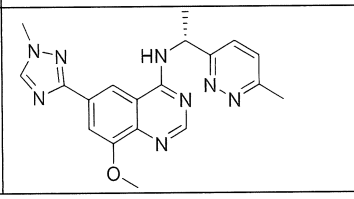
$\mathbf{R^D}$ là (C_1-C_6)alkyl.

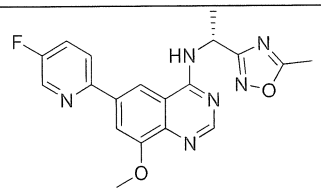
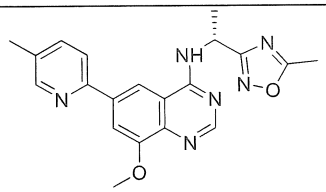
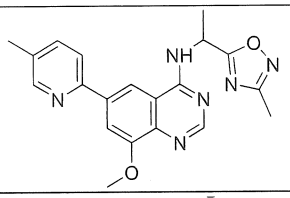
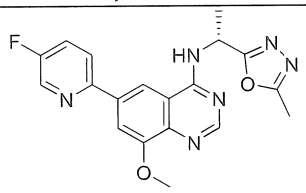
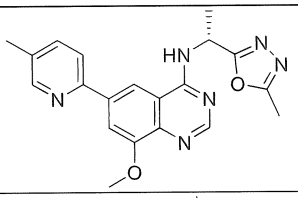
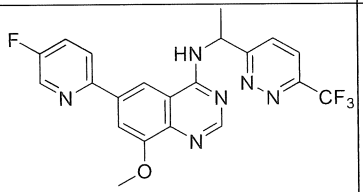
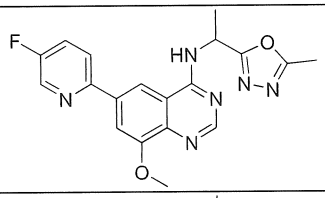
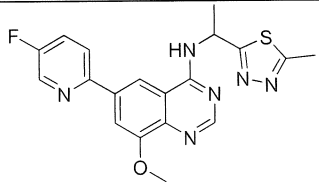
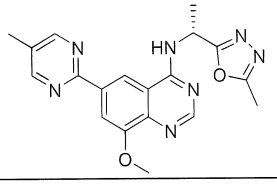
Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến ít nhất một hợp chất trong bảng 6, được chọn từ:

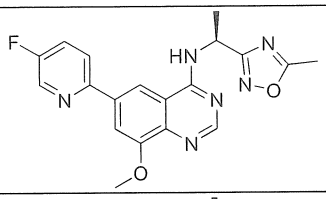
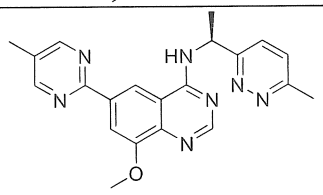
Bảng 6: Danh sách các hợp chất được ưu tiên có công thức (I)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học
Ví dụ 116		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 118		6-(5-(diflometyl)pyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 127		6-(5-clopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 134		8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 135		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 136		6-(5-flopyrimidin-2-yl)-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 140		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 143		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(4-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 145		(R)-5-(1-((8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)quinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit

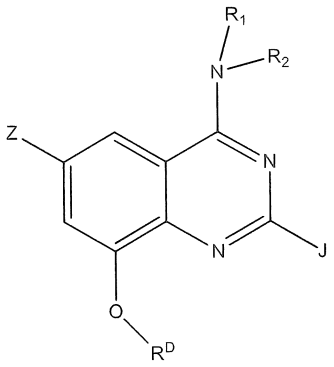
Ví dụ 147		(R)-8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 148		8-metoxy-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 149		6-(5-flopyrimidin-2-yl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 150		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 151		8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 152		8-metoxy-6-(1-metylpyrazol-3-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 153		6-[5-(diflometyl)-2-pyridyl]-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 154		8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 155		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin

Ví dụ 157		(R)-8-metoxy-6-(5-metylpyridin-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 158		(R)-8-metoxy-6-(5-metylthiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 161		8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-(triflometyl)thiazol-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 296		6-(3,5-diflopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 297		6-(3-flo-5-metyl-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl] quinazolin-4-amin
Ví dụ 298		6-(5-etylthiazol-2-yl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 299		(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 300		(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 301		(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-*N*-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 315		(R)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 316		(*R*)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 317		8-metoxy-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 318		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 319		8-metoxy-*N*-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 321		6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 322		6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 323		6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 324		8-metoxy-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin

Ví dụ 325		(S)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 326		8-metoxy-N-[(1S)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin

Theo một phương án được ưu tiên nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, trong đó Y là -OR^D, có công thức (Ia)



(Ia)

trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm aryl, trong đó bất kỳ trong số aryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo;

R_1 là H;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, trong đó bất kỳ trong số heteroaryl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, C_1-C_6)haloalkyl;

R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)alkyl-;

R^C ở mỗi lần xuất hiện là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl;

R^D được chọn trong nhóm bao gồm H, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, $R^COC(O)$(C_1-C_4)alkylen-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, R^CO(C1-C4)alkylen-, (R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)alkylen-, (C_3-

C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, trong đó bất kỳ trong số heteroxycloalkyl này có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl;

J là H.

Theo một phương án được ưu tiên nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia) trong đó

Z là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm

aryl, tốt hơn là phenyl,

mỗi trong số aryl đã nêu có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

halo, tốt hơn là flo,

R_1 là H;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm

heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, (pyrimidinyl)etyl, (pyridazinyl)metyl,

mỗi trong số heteroaryl đã nêu tùy ý được thế tiếp bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ

(C_1-C_3)alkyl, tốt hơn là metyl

triflometyl,

R^D là H hoặc được chọn trong nhóm bao gồm,

(C_1-C_6)alkyl, tốt hơn là metyl, propyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, tốt hơn là (azetidinyl)metyl, (morpholinyl)metyl, (morpholinyl)etyl, (oxetanyl)metyl,

R^COC(O)(C_1-C_4)alkylen-, trong đó R^C được chọn từ nhóm gồm H và etyl,

(R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, tốt hơn là dimetylaminopropyl,

(C_3-C_8)heteroxycloalkyl, tốt hơn là tetrahydropyranyl,

R^CO(C_1-C_4)alkylen-, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm metoxyetyl, propanolyl,

(R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)alkylen-, tốt hơn là dimetylaxetylamit, tetrahydrofuranyl,

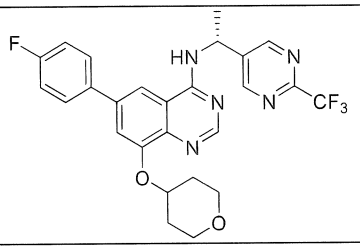
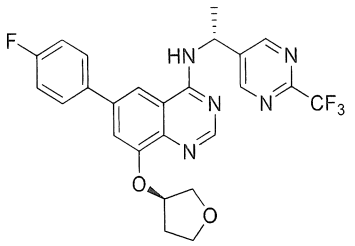
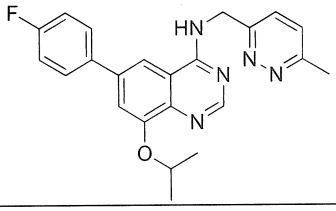
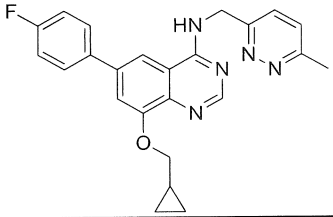
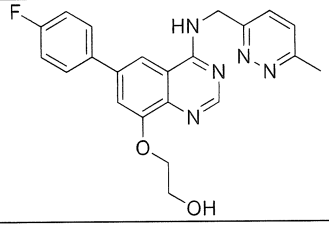
(C_3-C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, tốt hơn là (xyclopropyl)metyl,

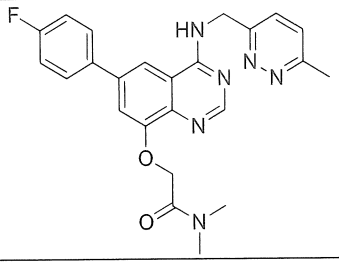
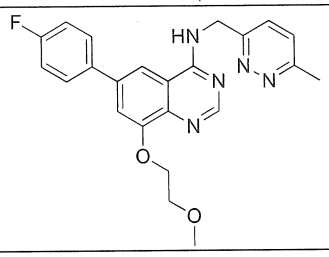
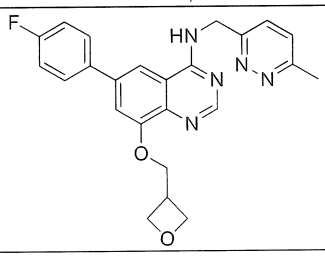
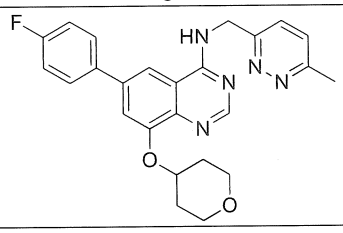
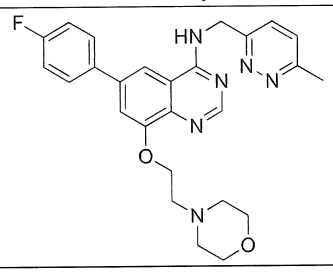
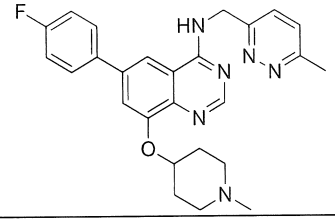
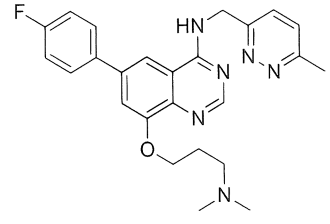
mỗi trong số heteroxycloalkyl đã nêu có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ metyl, etyl và propyl;

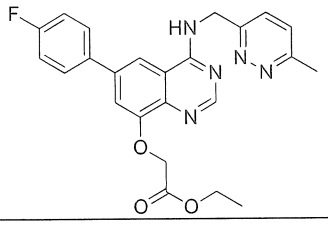
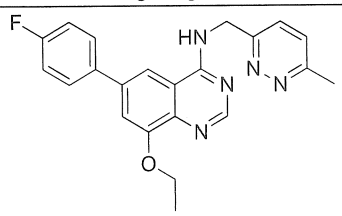
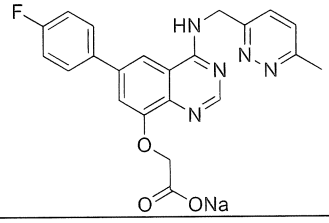
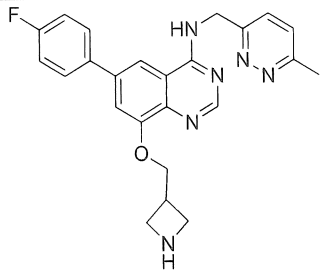
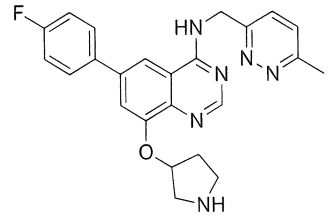
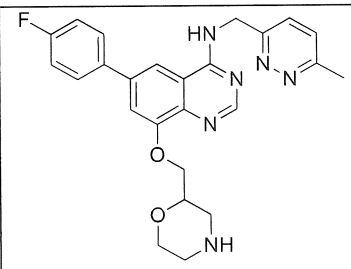
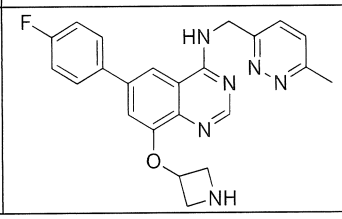
J là H.

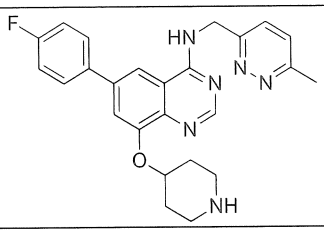
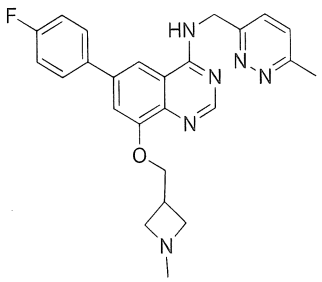
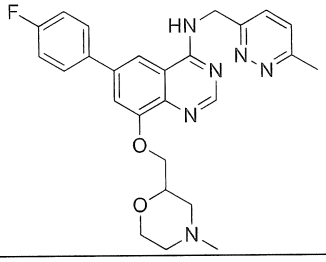
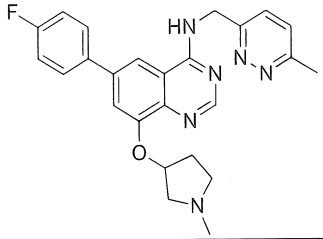
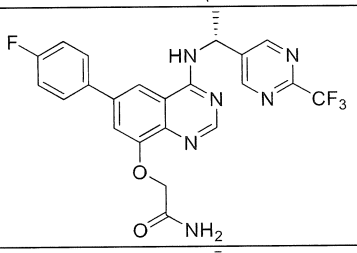
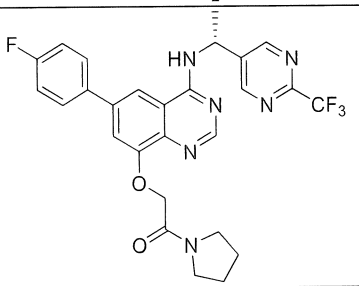
Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất được liệt kê trong bảng 7 dưới đây và các muối dược dụng của chúng.

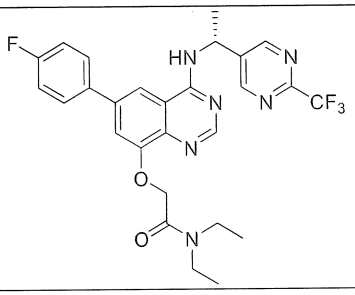
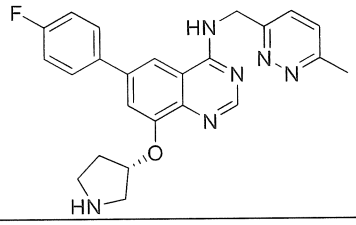
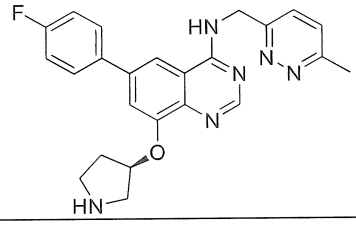
Bảng 7: Danh sách các hợp chất được ưu tiên có công thức (Ia)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học
Ví dụ 200		(R)-6-(4-flophenyl)-8-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-N-(1-(2-(triflometyl) pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin
Ví dụ 201		6-(4-flophenyl)-8-{[(3R)-oxolan-3-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}quinazolin-4-amin
Ví dụ 202		6-(4-flophenyl)-8-isopropoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 203		8-(xyclopropylmetoxy)-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 204		2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyetanol

Ví dụ 205		2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxy-N,N-dimetyl-axetamit
Ví dụ 206		6-(4-flophenyl)-8-(2-metoxyetoxy)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 207		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(oxetan-3-ylmetoxy)quinazolin-4-amin
Ví dụ 208		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-tetrahydropyran-4-yloxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 209		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(2-morpholinoetoxy)quinazolin-4-amin
Ví dụ 210		6-(4-flophenyl)-8-[(1-metyl-4-piperidyl)oxy]-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 211		8-[3-(dimetylamino)propoxy]-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin

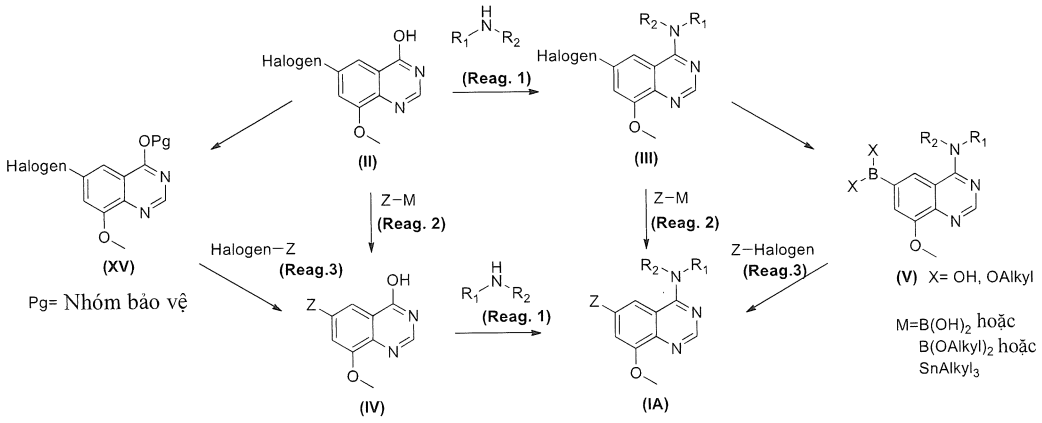
Ví dụ 212		etyl 2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyaxetat
Ví dụ 213		8-etoxy-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 214		Muối natri của axit 2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyaxetic
Ví dụ 215		8-(azetidin-3-ylmetoxy)-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 216		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-pyrolidin-3-yloxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 217		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(morpholin-2-ylmetoxy)quinazolin-4-amin
Ví dụ 218		8-(azetidin-3-yloxy)-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin

Ví dụ 219		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(4-piperidyloxy)quinazolin-4-amin
Ví dụ 220		6-(4-flophenyl)-8-[(1-metylazetidin-3-yl)metoxy]-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 221		6-(4-flophenyl)-8-[(4-metylmorpholin-2-yl)metoxy]-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin
Ví dụ 222		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(1-metylpyrolidin-3-yl)oxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 310		R)-2-((6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)oxy)axetamit
Ví dụ 311		(*R*)-2-((6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)oxy)-1-(pyrolidin-1-yl)etan-1-on

Ví dụ 312		(*R*)-*N*,*N*-dietyl-2-((6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)oxy)axetamit
Ví dụ 313		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-[(3S)-pyrolidin-3-yl]oxy-quinazolin-4-amin
Ví dụ 314		6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-[(3R)-pyrolidin-3-yl]oxy-quinazolin-4-amin

Các hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các hợp chất hoặc ít nhất một trong số các hợp chất được liệt kê trên đây trong bản mô tả này nói chung có thể được điều chế theo quy trình được phác họa chi tiết trong các sơ đồ được thể hiện dưới đây bằng cách sử dụng các phương pháp nói chung đã biết.

Sơ đồ 1



Theo một phương án của sáng chế, hợp chất (IA) có thể được điều chế theo sơ đồ 1 từ hợp chất (II). Hợp chất (II) được điều chế theo quy trình được mô tả trong *J.Med Chem.*, **2015**, 58 (8), 3548-3571.

Hợp chất (III) có thể được điều chế từ Hợp chất (II) bằng phản ứng deoxyamin hóa qua trung gian các chất ghép đôi như PyBOP với amin thích hợp (Reag.1).

Hợp chất (IA) có thể được điều chế từ Hợp chất (III) bằng phản ứng ghép đôi chéo được xúc tác bằng kim loại như Stille hoặc Suzuki hoặc các phản ứng tương tự như được mô tả trong "Transition Metals for Organic Synthesis", 2nd Ed, 1, 2004 với chất phản ứng thích hợp như (Reag. 2).

Theo cách khác, Hợp chất (V) có thể được điều chế từ Hợp chất (III) bằng phản ứng boryl hóa Miyaura được xúc tác bằng kim loại.

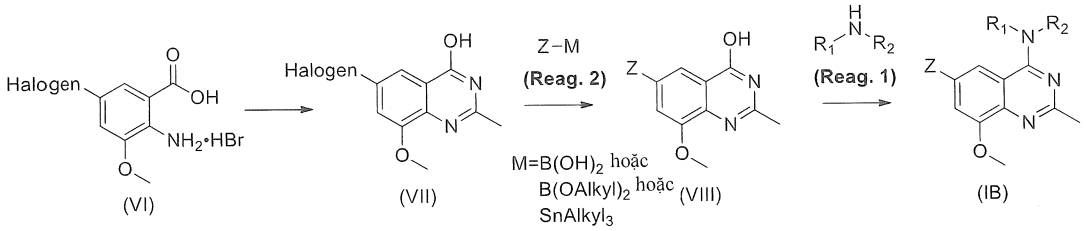
Hợp chất (IA) có thể được điều chế từ Hợp chất (V) bằng phản ứng ghép đôi chéo được xúc tác bằng kim loại như Stille, Suzuki hoặc phản ứng tương tự như được mô tả trong "Transition Metals for Organic Synthesis", 2nd Ed, 1, 2004 với hợp chất halogen hữu cơ thích hợp như (Reag. 3).

Theo một phương án khác, hợp chất (IV) được điều chế bắt đầu từ hợp chất (II) bằng phản ứng ghép đôi chéo được xúc tác bằng kim loại như Stille, Suzuki hoặc các phản ứng tương tự như được mô tả trong "Transition Metals for Organic Synthesis", 2nd Ed, 1, 2004 với chất phản ứng kim loại hữu cơ thích hợp như (Reag.2).

Hợp chất (IA) có thể được điều chế từ Hợp chất (V) bằng phản ứng deoxyamin hóa qua trung gian các chất phản ứng như PyBOP hoặc chất tương tự với amin thích hợp (Reag.1).

Một số hợp chất (IA) có thể chứa nhóm hydroxyl hoặc amino được bảo vệ mà sau đó được loại bỏ theo các quy trình đã biết.

Sơ đồ 2



Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất (IB) có thể được điều chế theo sơ đồ 2 từ các hợp chất (VI).

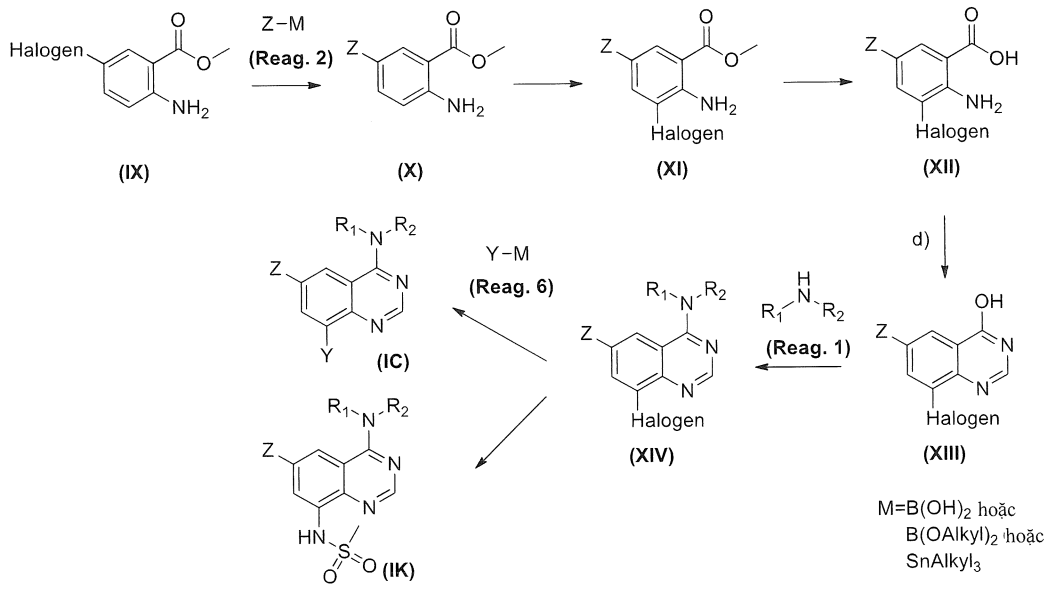
Hợp chất (VII) có thể được điều chế từ Hợp chất (VI) bằng phản ứng cấu trúc vòng quinazolin qua trung gian các chất phản ứng thích hợp như trietylorthoaxetat hoặc chất tương tự.

Hợp chất (VIII) có thể được điều chế từ Hợp chất (VII) bằng phản ứng ghép đôi chéo được xúc tác bằng kim loại như Stille, Suzuki hoặc các phản ứng tương tự với các chất phản ứng kim loại hữu cơ thích hợp (Reag.2) như, ví dụ, các hợp chất bo hữu cơ.

Các hợp chất (IB) có thể được điều chế từ hợp chất (VIII) bằng phản ứng deoxyamin hóa qua trung gian các chất phản ứng như PyBOP hoặc chất tương tự với sự có mặt của amin thích hợp (Reag.1).

Một số hợp chất (IB) có thể chứa nhóm hydroxyl hoặc amino được bảo vệ mà sau đó được loại bỏ theo các quy trình đã biết.

Sơ đồ 3



Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất (IC) có thể được điều chế theo sơ đồ 3 từ hợp chất (IX).

Hợp chất (X) có thể được điều chế từ Hợp chất (IX) bằng phản ứng ghép đôi chéo được xúc tác bằng kim loại như Stille, Suzuki hoặc các phản ứng tương tự với các chất phản ứng kim loại hữu cơ thích hợp (Reag.2) như, ví dụ, các hợp chất bo hữu cơ.

Hợp chất (XI) có thể được điều chế từ Hợp chất (X) bằng cách halogen hóa với các chất phản ứng thích hợp như Brom, NBS, NIS, Iot, các muối iodoni hoặc chất tương tự.

Hợp chất (XII) có thể được điều chế từ Hợp chất (XI) bằng cách thủy phân trong môi trường bazơ hoặc axit.

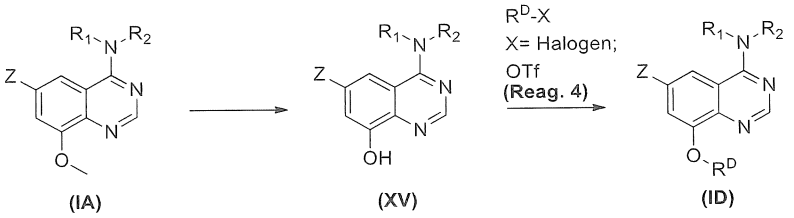
Hợp chất (XIII) có thể được điều chế từ Hợp chất (XII) bằng phản ứng cấu trúc vòng quinazolin với các chất phản ứng thích hợp như formamit hoặc các chất tương tự.

Hợp chất (XIV) có thể được điều chế từ Hợp chất (XIII) bằng phản ứng deoxyamin hóa qua trung gian các chất phản ứng như PyBOP hoặc chất tương tự với sự có mặt của amin thích hợp (Reag.1).

Hợp chất (IC) có thể được điều chế từ Hợp chất (XIV) bằng phản ứng ghép đôi chéo được xúc tác bằng kim loại như Stille, Suzuki hoặc các phản ứng tương tự với các chất phản ứng kim loại hữu cơ thích hợp (Reag. 6) như, ví dụ, các hợp chất bo hữu cơ. Một số hợp chất (IC) có thể chứa nhóm hydroxyl hoặc amino được bảo vệ mà sau đó được loại bỏ theo các quy trình đã biết.

Hợp chất (IK) có thể được điều chế từ Hợp chất (XIV) bằng các phản ứng amin hóa với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp như, ví dụ, metansulfonamit. Một số hợp chất (IK) có thể chứa nhóm hydroxyl hoặc amino được bảo vệ mà sau đó được loại bỏ theo các quy trình đã biết.

Sơ đồ 4



Theo một phương án khác của sáng chế, các hợp chất (ID) có thể được điều chế theo sơ đồ 4 từ các hợp chất (IA).

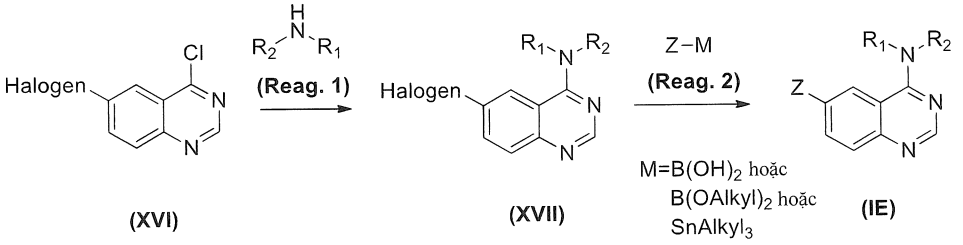
Hợp chất (XV) có thể được điều chế từ Hợp chất (IA) bằng các phản ứng loại nhóm alkyl qua trung gian các axit Lewis mạnh như BBr_3 hoặc chất tương tự.

Các hợp chất (ID) được điều chế từ các hợp chất (XV) bằng cách alkyl hóa với tác nhân alkyl hóa thích hợp (Reag. 4) như, alkyl clorua, bromua, iodua, mesylat, tosylat hoặc chất tương tự.

Theo cách khác, các hợp chất (ID) có thể được điều chế từ các hợp chất (XV) và rượu thích hợp bằng các phản ứng giống Mitsunobu qua trung gian, ví dụ, bằng DEAD/PPh3, DIAD/PPh_3 hoặc CMT.

Một số hợp chất (ID) có thể chứa nhóm hydroxyl hoặc amino được bảo vệ mà sau đó được loại bỏ theo các quy trình đã biết.

Sơ đồ 5



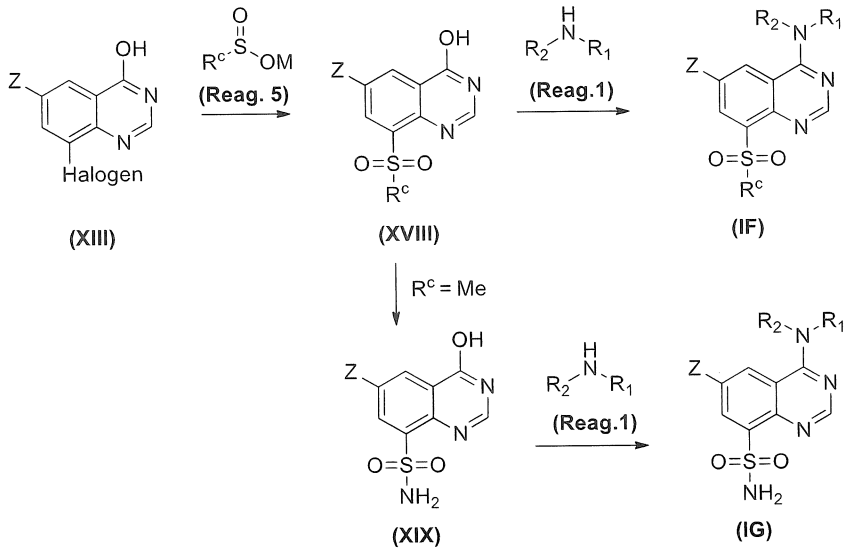
Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất (IE) có thể được điều chế theo sơ đồ 5 từ các hợp chất (XVI).

Hợp chất (XVII) có thể được điều chế từ Hợp chất (XVI) bằng phản ứng deoxyamin hóa qua trung gian các chất phản ứng như PyBOP hoặc chất tương tự với sự có mặt của amin thích hợp (Reag. 1).

Các hợp chất (IE) được điều chế từ các hợp chất (XVII) bằng phản ứng ghép đôi chéo được xúc tác bằng kim loại như Stille, Suzuki hoặc các phản ứng tương tự với các chất phản ứng hữu cơ kim loại thích hợp (Reag. 2) như, ví dụ, các hợp chất bo hữu cơ.

Một số hợp chất (IE) có thể chứa nhóm hydroxyl hoặc amino được bảo vệ mà sau đó được loại bỏ theo các quy trình đã biết.

Sơ đồ 6



Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất (IF) và (IG) có thể được điều chế theo sơ đồ 6 từ các hợp chất (XIII).

Hợp chất (XVIII) có thể được điều chế từ Hợp chất (XIII) bằng phản ứng sulfenyl hóa được xúc tác bằng kim loại với sulfinat thích hợp (Reag. 5) như, ví dụ, natri metansulfinat.

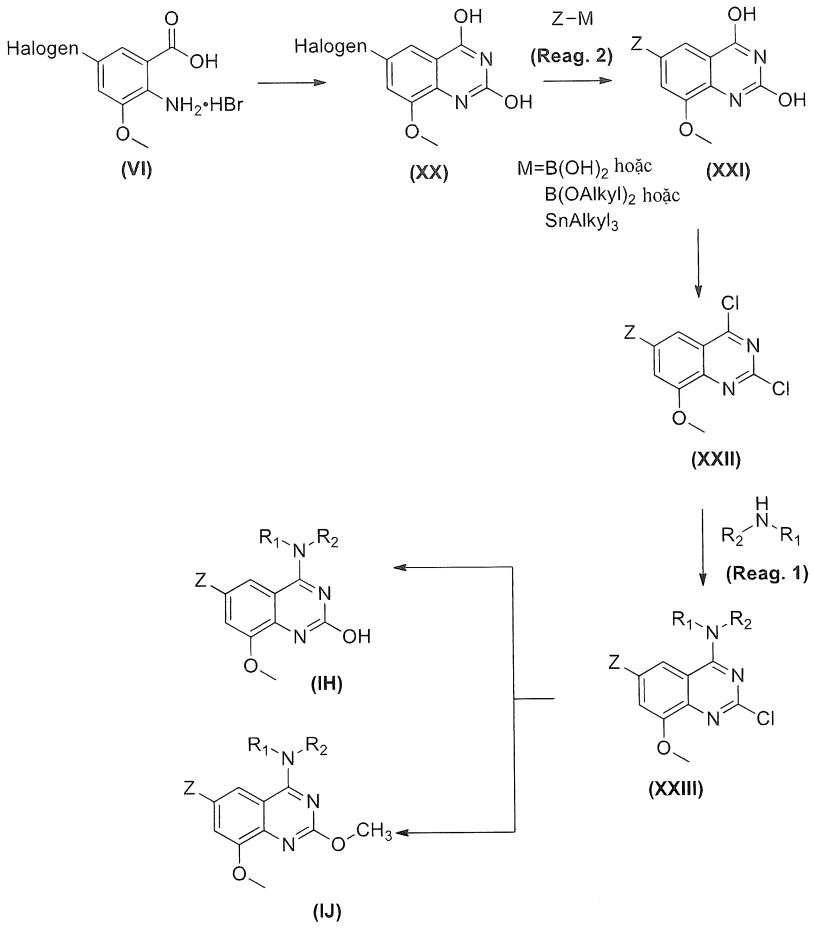
Hợp chất (IF) có thể được điều chế từ Hợp chất (XVIII) bằng phản ứng deoxyamin hóa qua trung gian các chất phản ứng như PyBOP hoặc chất tương tự với sự có mặt của amin thích hợp (Reag. 1). Một số hợp chất (IF) có thể chứa nhóm hydroxyl hoặc amino được bảo vệ mà sau đó được loại bỏ theo các quy trình đã biết.

Theo một phương án khác của sáng chế, Hợp chất (XIX) có thể được điều chế từ Hợp chất (XVIII) bằng cách amin hóa với tributylborat và axit (aminooxy)sulfonic như được mô tả trong *Tetr. Lett.* **1994**, *39*, 7201

Hợp chất (IG) có thể được điều chế từ Hợp chất (XIX) bằng phản ứng deoxyamin hóa qua trung gian các chất phản ứng như PyBOP hoặc chất tương tự với sự có mặt của amin thích hợp (Reag. 1).

Một số hợp chất (IG) có thể chứa nhóm hydroxyl hoặc amino được bảo vệ mà sau đó được loại bỏ theo các quy trình đã biết.

Sơ đồ 7



Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất (IH) và (IJ) có thể được điều chế theo sơ đồ 7 từ các hợp chất (VI).

Hợp chất (XX) có thể được điều chế từ Hợp chất (VI) bằng phản ứng cấu trúc vòng quinazolin với các chất phản ứng thích hợp như ure hoặc các chất tương tự.

Hợp chất (XXI) có thể được điều chế từ Hợp chất (XX) bằng phản ứng ghép đôi chéo được xúc tác bằng kim loại như Stille, Suzuki hoặc các phản ứng tương tự với các chất phản ứng kim loại hữu cơ thích hợp (Reag. 2) như, ví dụ, các hợp chất bo hữu cơ.

Hợp chất (XXII) có thể được điều chế từ Hợp chất (XXI) bằng phản ứng clo hóa với các chất phản ứng thích hợp như phospho oxyclorua hoặc chất tương tự.

Hợp chất (XXIII) có thể được điều chế từ Hợp chất (XXII) bằng phản ứng amin hóa với sự có mặt của amin thích hợp (Reag. 1).

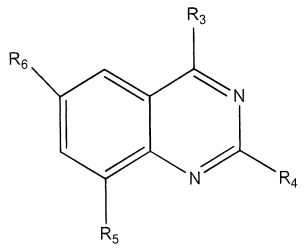
Hợp chất (IH) có thể được điều chế từ Hợp chất (XXIII) bằng cách thủy phân với chất phản ứng thích hợp như, ví dụ, axit axetic.

Một số hợp chất (IH) có thể chứa nhóm hydroxyl hoặc amino được bảo vệ mà sau đó được loại bỏ theo các quy trình đã biết.

Theo một phương án khác của sáng chế, Hợp chất (IJ) có thể được điều chế từ Hợp chất (XXIII) bằng cách cho phản ứng với alkoxit, như, ví dụ, natri metoxit.

Một số hợp chất (IJ) có thể chứa nhóm hydroxyl hoặc amino được bảo vệ mà sau đó được loại bỏ theo các quy trình đã biết.

Theo một khía cạnh cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (Ib)



(Ib)

trong đó R_3 là OH hoặc halo,

R_4 là H hoặc OH;

R_5 là halo hoặc -OMe;

R_6 là halo hoặc Z;

Z là như được xác định trên đây.

Theo một khía cạnh nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng các hợp chất có công thức (Ib) làm hợp chất trung gian trong việc điều chế các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây.

Các hợp chất theo sáng chế đã bất ngờ được phát hiện ra là ức chế một cách hiệu quả thụ thể $P2X_3$ và các hợp chất này hữu ích để điều trị bệnh hô hấp.

Theo một phương án, các hợp chất đại diện có công thức (I) theo sáng chế bất ngờ được phát hiện là ức chế một cách hiệu quả và chọn lọc thụ thể $P2X_3$ và các hợp chất này là hữu ích để điều trị bệnh hô hấp tránh được tác dụng bất lợi, như mất đáp ứng vị giác.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) là chất đối kháng $P2X_3$ chọn lọc trong đó chất đối kháng $P2X_3$ chọn lọc có tính chọn lọc gấp ít nhất 10 lần đối với sự đối kháng thụ thể homome $P2X_3$ so với sự đối kháng thụ thể heterome $P2X_{2/3}$.

Theo một phương án được ưu tiên nữa, chất đối kháng $P2X_3$ chọn lọc có tính chọn lọc gấp ít nhất 30 lần đối với sự đối kháng thụ thể homome $P2X_3$ so với sự đối kháng thụ thể heterome $P2X_{2/3}$.

Theo một phương án được ưu tiên nữa, chất đối kháng $P2X_3$ chọn lọc có tính chọn lọc gấp ít nhất 50 lần đối với sự đối kháng thụ thể homome $P2X_3$ so với sự đối kháng thụ thể heterome $P2X_{2/3}$.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trộn lẫn với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng, đơn lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính nữa.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) theo sáng chế để sử dụng làm thuốc.

Theo một khía cạnh nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, trong việc sản xuất thuốc dùng để điều trị các rối loạn liên quan đến cơ chế của thụ thể $P2X_3$, tốt hơn là để điều trị các bệnh đường hô hấp.

Tốt hơn là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh đường hô hấp, tốt hơn là chứng ho, chứng ho bán cấp hoặc mạn tính, chứng ho kháng trị, chứng ho mạn tính tự phát, chứng ho sau nhiễm virut, chứng ho gây ra do khám bệnh hoặc điều trị, bệnh hen, chứng xơ hóa phổi tự phát (IPF), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và chứng ho liên quan đến các bệnh đường hô hấp như COPD, bệnh hen và bệnh co thắt phế quản.

Tốt hơn nữa là, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng ho mạn tính và chứng ho liên quan đến các bệnh đường hô hấp như COPD, bệnh hen và bệnh co thắt phế quản.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn liên quan đến cơ chế của thụ thể $P2X_3$, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả trị liệu.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị trong đó rối loạn là chứng ho, chứng ho bán cấp hoặc mạn tính, chứng ho kháng trị, chứng ho mạn tính tự phát, chứng ho sau nhiễm virut, chứng ho gây ra do khám bệnh hoặc điều trị, bệnh hen, chứng xơ hóa phổi tự phát (IPF), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và chứng ho liên quan đến các bệnh đường hô hấp như COPD, bệnh hen và bệnh co thắt phế quản, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần phòng ngừa và/hoặc điều trị dùng hợp chất có công thức (I) với lượng chính xác.

Theo một phương án được ưu tiên nữa, rối loạn là chứng ho mạn tính.

Các phương pháp điều trị theo sáng chế bao gồm việc cho bệnh nhân cần phòng ngừa và/hoặc điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với lượng an toàn và hiệu quả. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "lượng an toàn và hiệu quả" khi đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó hoặc hoạt chất dược khác có nghĩa là một lượng hợp chất đủ để điều trị tình trạng bệnh của bệnh nhân nhưng đủ thấp để tránh các tác dụng phụ nghiêm trọng và tuy nhiên, nó có thể được xác định một cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình. Các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của chúng có thể được dùng một lần

hoặc theo phác đồ dùng liều trong đó một số liều được dùng ở các khoảng cách thời gian khác nhau trong một thời gian đã định. Các liều hằng ngày điển hình có thể thay đổi tùy thuộc vào đường dùng cụ thể được chọn.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất có công thức (I) trộn lẫn với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng, ví dụ, các chất được mô tả trong Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Việc dùng của các hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm của chúng có thể được thực hiện theo nhu cầu của bệnh nhân, ví dụ, qua đường miệng, qua mũi, ngoài đường tiêu hóa (dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong xương ức và bằng cách truyền) và đường hít.

Tốt hơn là các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng hoặc đường hít.

Các dạng liều rắn dùng qua đường miệng khác nhau có thể được sử dụng để dùng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các dạng rắn như vậy dưới dạng viên nén, viên nang vỏ gelatin, viên nang, viên nén bao hình nhộng, cốm, viên ngậm và bột dạng khối. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đơn lẻ hoặc được kết hợp với các chất mang dược dụng khác nhau, các chất pha loãng (như sucroza, manitol, lactoza, tinh bột) và các tá dược đã biết, bao gồm chất tạo huyền phù, chất làm tăng độ hòa tan, chất đệm, chất kết dính, chất gây rã, chất bảo quản, chất màu, chất tạo hương, chất làm trơn chảy và các chất tương tự. Các viên nang, viên nén và viên nang vỏ gelatin giải phóng theo thời gian cũng có lợi trong việc dùng các hợp chất theo sáng chế.

Tốt hơn là các hợp chất theo sáng chế được dùng ở dạng viên nén.

Các dạng liều dùng qua đường miệng dạng lỏng khác nhau cũng có thể được sử dụng để dùng các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các dung dịch dạng nước và không phải nước, nhũ tương, huyền phù, xirô, và cồn ngọt. Các dạng liều như vậy cũng có thể chứa các chất pha loãng trơ đã biết thích hợp như nước và các tá dược đã biết thích hợp như chất bảo quản, chất thấm ướt, chất làm ngọt, chất tạo hương, cũng như các chất để

nhũ hóa và/hoặc tạo huyền phù các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể được tiêm, ví dụ, trong tĩnh mạch, ở dạng dung dịch vô trùng đẳng trương.

Để điều trị các bệnh của đường hô hấp, các hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được dùng qua đường hít.

Các chế phẩm hít được bao gồm bột hít được, sol khí định lượng chứa chất đẩy hoặc các chế phẩm bào chế hít được không chứa chất đẩy.

Để dùng dưới dạng bột khô, bình xịt đơn liều hoặc đa liều đã biết từ tình trạng kỹ thuật có thể được dùng. Trong trường hợp đó, bột có thể được nạp trong nang gelatin, chất dẻo hoặc nang khác, các lọ hoặc các vỉ phồng hoặc trong khoang chứa.

Chất pha loãng hoặc chất mang trơ về mặt hóa học đối với các hợp chất theo sáng chế, ví dụ, lactoza hoặc chất phụ gia khác bất kỳ thích hợp để cải thiện tỷ lệ có thể hít được có thể được bổ sung vào các hợp chất dạng bột theo sáng chế.

Các sol khí để hít chứa khí đẩy như hydrofloalkan có thể chứa các hợp chất theo sáng chế ở dạng dung dịch hoặc dạng được phân tán. Các chế phẩm bào chế được đẩy bằng chất đẩy cũng có thể chứa các thành phần khác như đồng dung môi, chất làm ổn định và tùy ý các tá dược khác.

Các chế phẩm bào chế hít được không chứa chất đẩy chứa các hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng dung dịch hoặc huyền phù trong môi trường nước, rượu hoặc rượu hydro và chúng có thể được phân phối bằng máy phun khí dung phản lực hoặc siêu âm đã biết từ tình trạng kỹ thuật hoặc bằng máy phun khí dung sương mịn.

Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế được dùng qua đường miệng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với các thành phần hoạt tính dược khác.

Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất trị liệu hoặc các thành phần hoạt tính hữu ích để điều trị bệnh mà liên quan đến hoặc qua trung gian thụ thể $P2X_3$.

Các liều lượng của các hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm, trong số các yếu tố khác, bệnh cụ thể cần điều trị, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng, đường dùng, và các yếu tố tương tự.

Sáng chế cũng đề cập đến dụng cụ bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, ở dạng bình xịt bột khô đơn liều hoặc đa liều hoặc bình xịt định liều.

Các khía cạnh khác nhau của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này được minh họa bằng các ví dụ sau mà không có nghĩa giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Các ví dụ sau minh họa sáng chế.

Các thử nghiệm kiểm tra làm ví dụ được mô tả trong bản mô tả này giúp minh họa sáng chế và sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ đã nêu.

Điều chế các hợp chất trung gian và các ví dụ

Các tên hóa học được tạo ra bằng cách sử dụng phần mềm Dotmatics. Trong một số trường hợp, tên của các chất phản ứng có bán trên thị trường được chấp nhận chung được sử dụng thay cho các tên được tạo ra bằng phần mềm Dotmatics.

Tất cả các chất phản ứng, mà việc tổng hợp chúng không được mô tả trong phần thử nghiệm, là có bán trên thị trường, hoặc là các hợp chất đã biết hoặc có thể được tạo ra từ các hợp chất đã biết bằng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

(*R*)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etanamin HCl, (*R*)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etan-1-amin HCl được điều chế theo quy trình được mô tả trong WO2016/091776.

Từ viết tắt – Ý nghĩa

Et_2O: dietyl ete;

Et_3N: trietyl amin;

TEA: trietyl amin;

DCC: N,N'-dixyclohexylcarbodiimit;

PyBOP: (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat;

DMF: dimetylformamit;

EtOAc: Etyl axetat;

RT: nhiệt độ trong phòng;

THF: tetrahydrofuran;

DCM: diclometan;

MeOH: rượu metylic;

EtOH: rượu etylic;

TFA: Axit trifloaxetic;

LC-MS: Sắc ký lỏng/khối phổ;

HPLC: sắc ký lỏng cao áp;

MPLC: sắc ký lỏng trung áp;

SFC: Sắc ký lỏng siêu tới hạn;

dppf: 1,1'- bis(diphenylphosphino) feroxen;

DIEA hoặc DIPEA: N,N-diisopropyletylamin;

MeCN: Axetonitril;

MTBE: tert-butyl metyl ete;

TBDMSCl: tert-butyl(clo)dimetylsilan;

DMSO: Dimetylsulfoxit;

Boc_2O: di-tert-butyl dicacbonat;

UPLC: Sắc ký lỏng siêu hiệu năng.

Chi tiết và phương pháp thử nghiệm chung

Các phương pháp phân tích

Sắc ký lỏng-khối phổ

Phương pháp 1

UPLC-MS được thực hiện trên Waters Acquity I-Class với đetectơ mảng điôt Waters được ghép với khối phổ kế bốn cực đơn Waters SQD2 bằng cách sử dụng cột Waters HSS C18 (1,8 µm, 100 × 2,1 mm) ban đầu được giữ ở 5% axetonitril/nước (với 0,1% axit formic trong mỗi pha động) trong 1,2 phút, tiếp theo là gradien tuyến tính 5-

100% trong vòng 3,5 phút và sau đó, được giữ ở 100% trong 1,5 phút (F = 0,5 ml/phút).

Phương pháp 2

UPLC-MS được thực hiện trên Waters Acquity I-Class với đetectơ mảng điôt Waters được ghép với khối phổ kế bốn cực đơn Waters SQD2 bằng cách sử dụng cột Waters BEH Shield RP18 (1,7 µm, 100 × 2,1 mm) ban đầu được giữ ở 5% axetonitril/nước (với 10 mM amoni bicacbonat trong mỗi pha động) trong 1,2 phút, tiếp theo là građien tuyến tính 5-100% trong vòng 3,5 phút và sau đó, được giữ ở 100% trong 1,5 phút (F = 0,5 ml/phút).

Phương pháp 3

UPLC-MS được thực hiện trên Waters DAD + Waters SQD2, quang phổ kế UPLC-MS bốn cực đơn bằng cách sử dụng Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7um 100 x 2,1mm (cột bảo vệ Plus), được duy trì ở cột tạm thời ban đầu được giữ ở 5% axetonitril/nước (với 10 mM amoni bicacbonat trong mỗi pha động) trong 0,4 phút, tiếp theo là građien tuyến tính 5-95% trong vòng 6,4 phút và sau đó, được giữ ở 95% trong 1,2 phút (F = 0,4 ml/phút).

Phương pháp 4

UPLC-MS được thực hiện trên Waters DAD + Waters SQD2, quang phổ kế UPLC-MS bốn cực đơn bằng cách sử dụng Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7um 100 x 2,1mm (cột bảo vệ Plus), được duy trì ở cột tạm thời ban đầu được giữ ở 5% Axetonitril (loại UV xa) với 0,1% (Thể tích/thể tích) axit formic / Nước (Độ tinh khiết cao thông qua hệ thống PureLab Option) với 0,1% axit formic trong 0,4 phút, tiếp theo là građien tuyến tính 5-95% trong vòng 6,4 phút và sau đó, được giữ ở 95% trong 1,2 phút (F = 0,4 ml/phút).

Phương pháp 5

Khối phổ kế Aquity UPLC - QDa với cột pha đảo C18 (50 × 2,1 mm Acquity CSH với kích thước hạt 1,7 µm) được duy trì ở 40°C, rửa giải bằng A: 95/5 nước/axetonitril + 0,05% axit formic; B: 95/5 axetonitril/nước + 0,05% axit formic.

Građien:

Thời gian [phút]	Dòng [ml/phút]	Pha động A [%]	Pha động B [%]
0,0	1	99,0	1,0
1,50	1	0,1	99,9
1,90	1	0,1	99,9
2,00	1	99,0	1,0

Sự phát hiện-MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS-Phun điện tử (ion dương/âm).

Phương pháp 6

UPLC Aquity - Khối phổ kế QDa với cột pha đảo C18 (50 × 2,1 mm Acquity BEH với kích thước hạt 1,7 µm) được duy trì ở 40°C, rửa giải bằng A: 95/5 nước/axetonitril + 0,05% amoniac đặc; B: 95/5 axetonitril/nước + 0,05% amoniac đặc.

Građien:

Thời gian [phút]	Dòng [ml/phút]	Pha động A [%]	Pha động B [%]
0,0	1	99,0	1,0
1,50	1	0,1	99,9
1,90	1	0,1	99,9
2,00	1	99,0	1,0

Sự phát hiện-MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS-Phun điện tử (ion dương/âm)

Phương pháp 7

Dionex UHPLC Ultimate 3000 với bộ dò DAD/Thermo Scientific MSQ Pluse được trang bị Kinetex® 2,6 µm XB-C18 (4,6x50mm), 110A được duy trì ở 25°C, rửa giải bằng A: 0,1% thể tích/thể tích dung dịch nước chứa axit formic, B: 0,1% thể tích/thể tích dung dịch axetonitril chứa axit formic

Građien:

Thời gian [phút]	Dòng [ml/phút]	Pha động A [%]	Pha động B [%]
0,0	1,0	95	5
1,0	1,0	95	5
4,75	1,0	20	80
5,25	1,0	20	80
6,0	1,0	95	5
7,0	1,0	95	5

Sự phát hiện-MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS-Phun điện tử (ion dương/âm)

NMR

Quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) ^{1}H được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Bruker hoặc Varian vận hành ở 300 hoặc 400 MHz bằng cách sử dụng dung môi đã cho ở quanh nhiệt độ trong phòng trừ khi có chỉ dẫn khác. Trong tất cả các trường hợp, dữ liệu NMR là nhất quán với các cấu trúc được đề xuất. Các độ dịch chuyển hóa học đặc trưng (δ) được đưa ra theo phần triệu bằng cách sử dụng các từ viết tắt thông thường để gọi tên các pic chính: ví dụ, s, vạch đơn; d, vạch đôi; t, vạch ba; q, vạch bốn; dd, cặp vạch đôi; dt, cặp vạch ba; m, vạch bội; br, rộng.

Các điều kiện HPLC pha đảo điều chế

Tinh chế bằng HPLC điều chế được thực hiện bằng HPLC pha đảo sử dụng hệ thống HPLC điều chế Waters Fractionlynx (bơm 2525, cảm biến UV/VIS 2996/2998, bộ xử lý chất lỏng 2767) hoặc hệ thống HPLC tương đương như hệ thống điều khiển UV Gilson Trilution. Bộ xử lý chất lỏng Waters 2767 được sử dụng cả như một thiết bị lấy mẫu tự động và như thiết bị thu gom phân đoạn. Các cột được dùng cho tinh chế điều chế các hợp chất là các cột Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna Phenyl Hexyl

hoặc Waters Xbridge Phenyl ở 10 µm 19 × 150 mm hoặc Waters CSH Phenyl Hexyl, 19 × 150, 5 µm. Các gradien chính thích hợp được chọn dựa vào các hệ dung môi axetonitril và metanol trong điều kiện axit hoặc bazơ. Các chất cải biến được sử dụng trong điều kiện axit/bazơ lần lượt là axit formic hoặc axit trifloaxetic (0,1% thể tích/thể tích) và amoni bicacbonat (10 mM). Việc tinh chế được điều khiển bởi phần mềm Waters Fractionlynx thông qua việc theo dõi vận hành ở 210-400 nm, và đưa ra giá trị thu nhận ngưỡng ở 260 nm và, khi dùng Fractionlynx, thì khi có mặt ion phân tử đích thấy được trong điều kiện API. Các phân đoạn thu gom được được phân tích bằng LCMS (các hệ thống Waters Acquity có Waters SQD).

Quy trình tách sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritical Fluid Chromatography - SFC) không đối xứng

Việc tách đồng phân không đối quang của các hợp chất đạt được bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) bằng cách sử dụng hệ thống SFC điều chế Waters Thar Prep100 (bơm CO2 P200, bơm biến đổi 2545, bộ dò 2998 UV/VIS, bộ xử lý chất lỏng 2767 với môđun tiêm được xếp chồng). Bộ xử lý chất lỏng Waters 2767 được sử dụng cả như một thiết bị lấy mẫu tự động và như thiết bị thu gom phân đoạn. Các phương pháp đẳng dòng thích hợp được chọn trên cơ sở các hệ dung môi metanol, etanol hoặc isopropanol trong điều kiện bazơ hay không được cải biến. Phương pháp SFC tiêu chuẩn được sử dụng là chất cải biến, CO2, 100 ml/phút, đối áp 120 Bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C. Chất cải biến được sử dụng trong điều kiện bazơ là dietylamin (0,1% thể tích/thể tích). Chất cải biến được sử dụng trong điều kiện axit là axit formic (0,1% thể tích/thể tích) hoặc axit trifloaxetic (0,1% thể tích/thể tích). Việc tinh chế SFC được điều khiển bằng phần mềm Waters Fractionlynx qua việc theo dõi vận hành ở 210-400 nm và đưa ra giá trị thu nhận ngưỡng, thường là 260 nm. Các phân đoạn thu gom được được phân tích bằng SFC (các hệ thống Waters/Thar SFC có Waters SQD). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô đặc bằng cách quay ly tâm chân không.

Điều kiện phân tích Sắc ký lỏng siêu tới hạn - Phổ khối

Phương pháp 8

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-3 với 15% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 9

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-3 với 20% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 10

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-4 với 55% rượu etylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 11

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-4 với 20% rượu *iso*-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 12

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-4 với 30% rượu *iso*-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 13

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-4 với 50% rượu *iso*-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 14

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng

cách sử dụng cột Lux Cellulose-4 với 25% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 15

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Amylose-C với 15% rượu etylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 16

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Amylose-C với 25% rượu *iso*-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 17

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Amylose-C với 35% rượu *iso*-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 18

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Amylose-C với 55% rượu *iso*-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 19

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Amylose-C với 15% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 20

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Amylose-C với 20% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 21

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Cellulose-C với 15% rượu *iso*-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 22

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Cellulose-C với 15% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 23

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Cellulose-C với 25% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 24

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Cellulose-SC với 55% rượu *iso*-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 25

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-3 với 10% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 26

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-3 với 25% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 27

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng

cách sử dụng cột Lux Cellulose-3 với 30% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 28

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-4 với 40% rượu iso-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 29

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-4 với 40% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 30

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-4 với 50% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 31

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-4 với 55% rượu iso-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 32

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-4 với 55% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 33

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Amylose-C với 20% rượu etylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 34

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Amylose-C với 30% rượu iso-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 35

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Amylose-C với 30% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 36

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Amylose-C với 40% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 37

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Amylose-C với 55% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 38

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Cellulose-C với 20% rượu metylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 39

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng cách sử dụng cột YMC Cellulose-SC với 35% rượu iso-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 40

SFC-MS được thực hiện trên các hệ thống Waters/Thar SFC với Waters SQD bằng

cách sử dụng cột YMC Cellulose-SC với 45% rượu iso-propylic/CO_2 (với 0,1% dietylamin) đẳng dòng chạy ở 5 ml/phút, đối áp 120 bar (12 MPa), nhiệt độ cột 40°C.

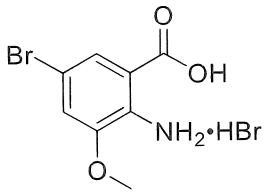
Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế các hợp chất trung gian và các ví dụ

Ví dụ 1

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

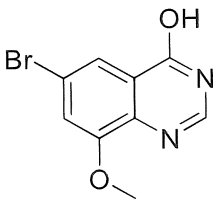
Điều chế hợp chất trung gian 1, hydrobromua của axit 2-amino-5-bromo-3-metoxybenzoic



Dung dịch chứa brom (6,0 g, 1,9 ml, 37,70 mmol) trong clorofom (15 ml) được bổ sung theo từng giọt trong khoảng thời gian một giờ vào huyền phù chứa axit 2-amino-3-metoxybenzoic (6,0 g, 35,90 mmol) trong clorofom (180 ml) ở 0°C. Phản ứng được khuấy trong năm giờ nữa và được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ *trong chân không* và cặn được nghiền với dietyl ete. Phản ứng được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (11,3 g, 96%).

LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 247 ở 4,07 phút.

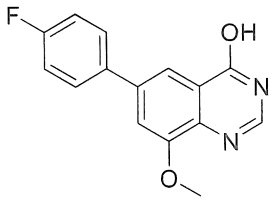
Điều chế hợp chất trung gian 2 6-bromo-8-metoxyquinazolin-4-ol



Dung dịch hydrobromua của axit 2-amino-5-bromo-3-metoxybenzoic (Hợp chất trung gian 1) (10,0 g, 30,60 mmol) trong formamit (40 ml) được làm nóng đến 165°C trong 18 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được pha loãng bằng nước (100 ml) và được rót vào trong nước đá (400 ml) và được lọc. Chất rắn này được rửa bằng nước (200 ml) và dietyl ete (200 ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (5,9 g, 76%).

LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 255 ở 3,07 phút.

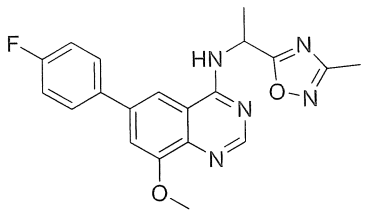
Điều chế hợp chất trung gian 3, 6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-ol



Nitơ được sục trong 5 phút qua hỗn hợp gồm 6-bromo-8-metoxyquinazolin-4-ol (Hợp chất trung gian 2) (1,18 g, 4,63 mmol), axit 4-flophenylboronic (710 mg, 5,09 mmol) và xesi cacbonat (5,73 g, 17,58 mmol) trong 1,4-dioxan (30 ml) và nước (7,5 ml), sau đó, phức hợp [1,1′-*bis*(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (190 mg, 0,23 mmol) được bổ sung vào và phản ứng này được làm nóng đến 110°C trong 5 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được pha loãng bằng nước (20 ml), được lọc và chất rắn được rửa bằng 10% metanol trong dietyl ete sau đó, bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,0 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu be.

LCMS (Phương pháp 5): [MH+] = 271,1 ở 0,81 phút.

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

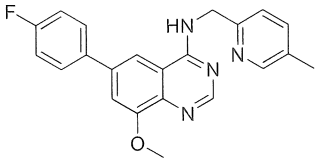
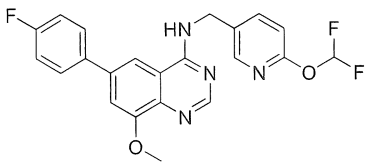
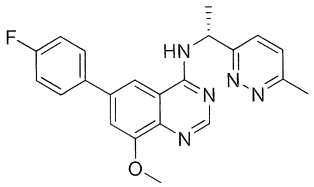
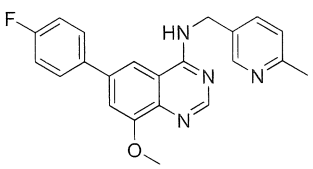


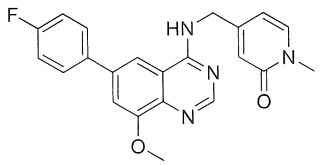
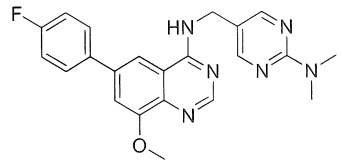
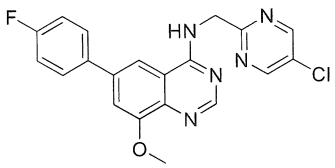
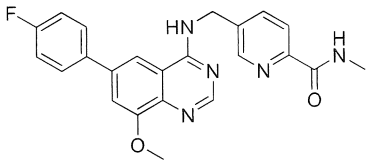
Dung dịch chứa 6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-ol (Hợp chất trung gian 3) (100 mg, 0,37 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 ml) được bổ sung liên tiếp (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (212 mg, 0,41 mmol) và di-*iso*propyletylamin (0,32 ml, 1,85 mmol). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 40°C và được khuấy trong 20 phút, sau đó, 1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-amin (67 mg, 0,41 mmol) được bổ sung vào và việc làm nóng được duy trì ở 40°C trong 18 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (50 ml) và nước (20 ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 × 20 ml), được cho đi qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (43 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

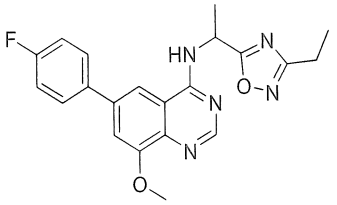
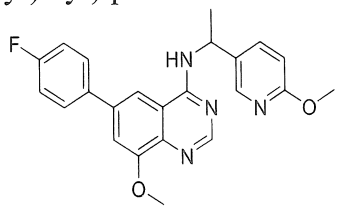
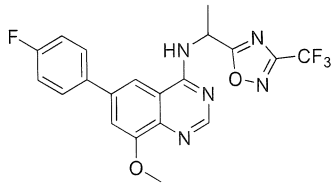
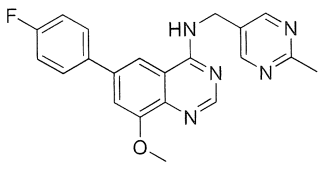
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,85 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,99 (dd, J = 5,6, 8,6 Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,88-5,82 (m, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 375 ở 3,29 phút.

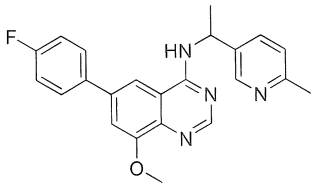
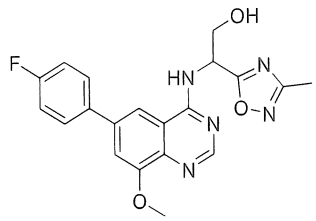
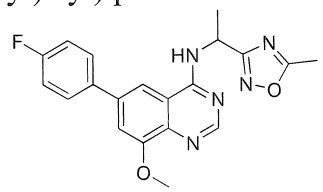
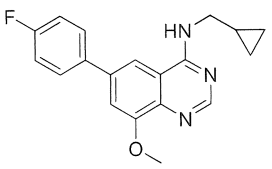
Các hợp chất được báo cáo trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình giống như được mô tả để điều chế 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin.

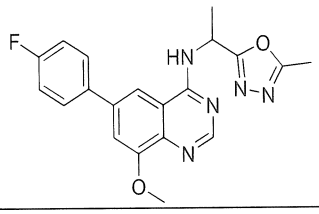
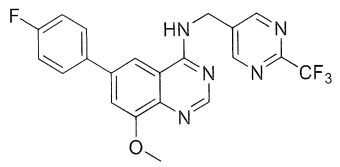
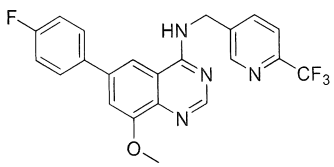
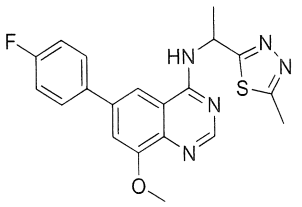
Ví dụ số	**Tên hóa học** **Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích** **^{1}H NMR** **LC-MS**
Ví dụ 2	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,94 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H), 7,56-

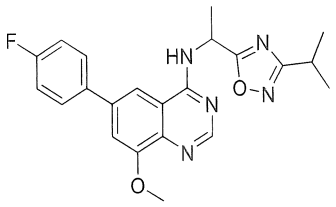
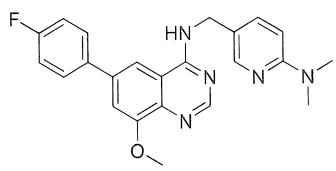
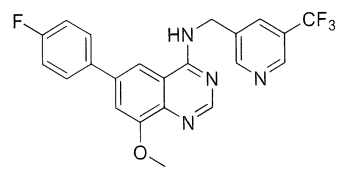
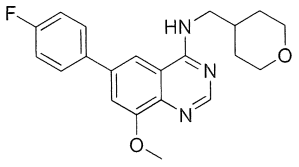
		7,53 (m, 2 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 375 ở 3,10 phút.
Ví dụ 3	*N*-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,90 (dd, J = 5,4, 5,4 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,90 (m, 3 H), 7,69 (t, J = 73,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 427 ở 4,72 phút.
Ví dụ 4	(*R*)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,18-9,18 (m, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,00-7,95 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,88-5,79 (m, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 390 ở 4,13 phút.
Ví dụ 5	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,85 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,92 (ddd, J = 3,1, 5,4, 12,1 Hz, 2 H), 7,68 (dd, J = 2,3, 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,77 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,44 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 375 ở 2,40 phút.
Ví dụ 6	4-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,03-8,96 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,18-8,14 (m, 1 H), 7,95

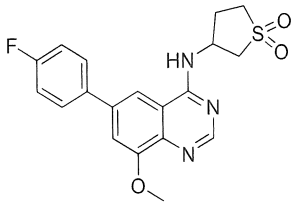
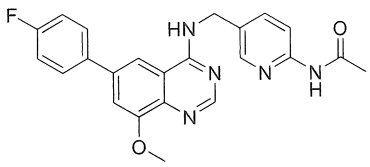
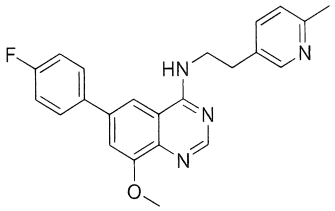
	yl)amino)metyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on 	(ddd, J = 3,2, 5,3, 12,1 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 6,27 (s, 1 H), 6,23 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 391 ở 2,97 phút.
Ví dụ 7	*N*-((2-(dimetylamino)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,71 (dd, J = 5,1, 5,1 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,36 (s, 2 H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,83 (ddd, J = 3,2, 5,3, 12,1 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,51 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,02 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 405 ở 3,24 phút.
Ví dụ 8	*N*-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,14-9,06 (m, 1 H), 8,89 (s, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,98 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 396 ở 3,30 phút.
Ví dụ 9	5-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)-N-metylpicolinamit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,18-9,11 (m, 1 H), 8,74-8,69 (m, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,17-8,15 (m, 2 H), 8,01-7,91 (m, 4 H), 7,58 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,92 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,82 (d, J = 4,9 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 418 ở 3,19 phút.
Ví dụ 10	*N*-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,85 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,46

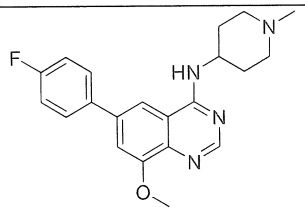
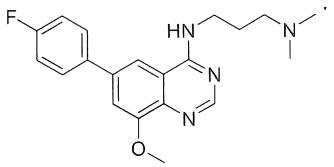
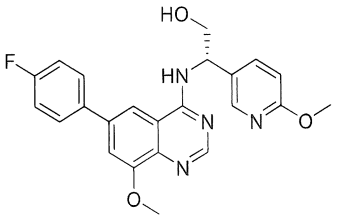
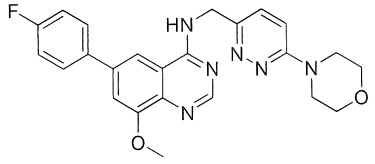
	flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	(s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,95 (ddd, J = 3,2, 5,3, 12,1 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,86-5,81 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 2,71 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,22 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 394 ở 3,49 phút.
Ví dụ 11	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,45 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,93 (ddd, J = 3,2, 5,5, 12,1 Hz, 2 H), 7,80 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 5,63-5,58 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 405 ở 3,55 phút.
Ví dụ 12	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,91 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,94-5,89 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 1,81 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 434 ở 3,90 phút.
Ví dụ 13	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-metylpyrimidin-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,97 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,59 (s, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,98-7,93 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,93 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 376 ở 3,08 phút.

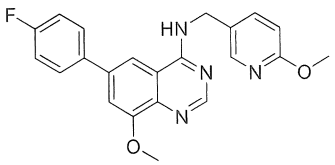
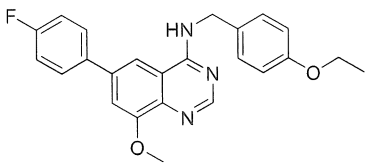
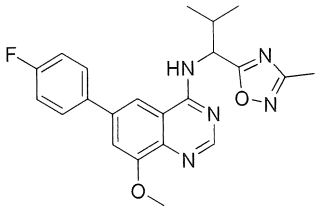
Ví dụ 14	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,61-8,54 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H), 7,74 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,66-5,57 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 1,64 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 389 ở 2,65 phút.
Ví dụ 15	2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,92-8,92 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,99-7,94 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,80 (q, J = 6,7 Hz, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 4,05 (s, 6 H), 2,34 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 396 ở 2,96 phút.
Ví dụ 16	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,65 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,79-5,74 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 380 ở 3,32 phút.
Ví dụ 17	*N*-(xyclopropylmetyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,43 (s, 2 H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,95-7,90 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,44 (dd, J = 6,1, 6,1 Hz, 2 H), 1,27-1,18 (m, 1 H), 0,53-0,47 (m, 2 H), 0,34-0,29 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 324 ở 3,57 phút.

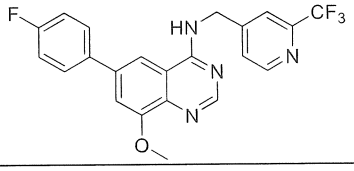
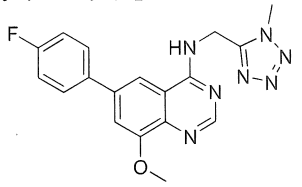
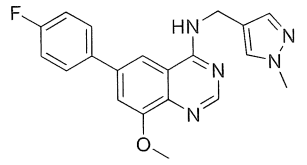
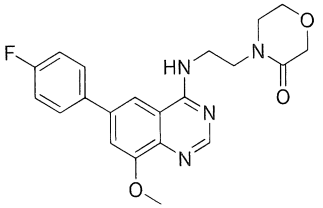
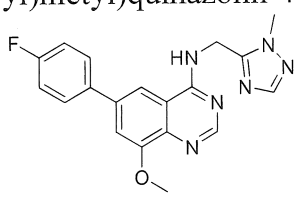
Ví dụ 18	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,33-9,33 (m, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,95 (ddd, J = 3,2, 5,3, 12,1 Hz, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,99-5,91 (m, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 1,75 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 380 ở 3,08 phút.
Ví dụ 19	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,12 (s, 2 H), 8,96 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,92 (ddd, J = 3,2, 5,3, 12,1 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,91 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 430 ở 4,71 phút.
Ví dụ 20	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,97 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,84 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1 H), 7,95-7,87 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,92 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 429 ở 4,62 phút.
Ví dụ 21	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,81 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,94 (ddd, J = 3,2, 5,4, 12,1 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,99-5,95 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 1,81 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 396 ở 3,13 phút.
Ví dụ 22	6-(4-flophenyl)-*N*-(1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,81 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1

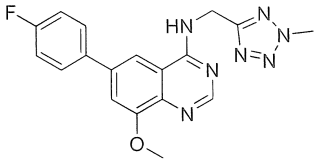
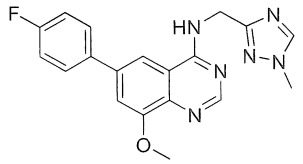
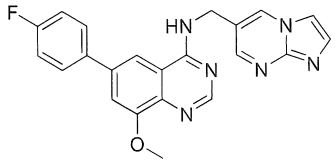
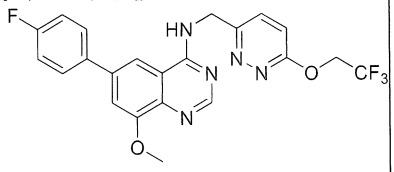
	5-yl)etyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,86-5,81 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,09-3,01 (m, 1 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,25 (dd, J = 1,4, 6,9 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 408 ở 3,67 phút.
Ví dụ 23	*N*-((6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,70 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,57 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 2,99 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 404 ở 2,41 phút.
Ví dụ 24	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[[5-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,94 (dd, J = 2,2, 2,2 Hz, 2 H), 8,89 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,21 (dd, J = 2,2, 2,2 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,95-7,90 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,92 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 429 ở 3,55 phút.
Ví dụ 25	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,46 (s, 2 H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,94-7,90 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,87 (dd, J = 2,5, 11,4 Hz, 2 H), 3,48 (dd, J = 6,3, 6,3 Hz, 2 H), 3,28 (dt, J = 2,0, 11,8 Hz, 2 H), 2,05-1,96 (m, 1 H), 1,67 (dd, J = 1,8, 12,7 Hz, 2 H), 1,34-1,22 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 368 ở 4,04 phút.

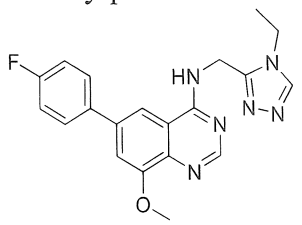
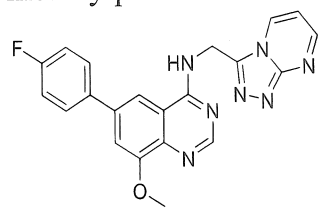
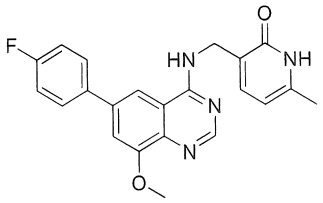
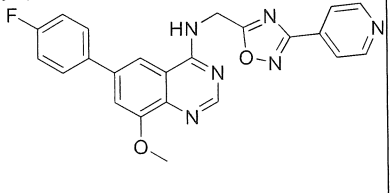
Ví dụ 26	3-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)tetrahydrothiophen 1,1-dioxit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,53 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,10 (dd, J = 6,7, 15,6 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,69 (dd, J = 8,2, 13,4 Hz, 1 H), 3,50-3,38 (m, 1 H), 3,31-3,23 (m, 1 H), 3,15 (dd, J = 8,1, 13,2 Hz, 1 H), 2,65-2,55 (m, 1 H), 2,41-2,30 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 388 ở 3,77 phút.
Ví dụ 27	*N*-(5-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)pyridin-2-yl)axetamit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,47 (s, 1 H), 8,82 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,94-7,90 (m, 2 H), 7,80 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,76 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 418 ở 3,76 phút.
Ví dụ 28	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(2-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,47 (s, 1 H), 8,43 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,92-7,88 (m, 2 H), 7,57 (dd, J = 2,3, 7,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,82-3,75 (m, 2 H), 2,97 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 389 ở 2,40 phút.
Ví dụ 29	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-metylpiperidin-4-yl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,43 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,98-7,90 (m, 3 H), 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,22-

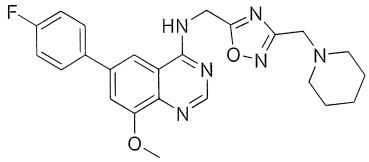
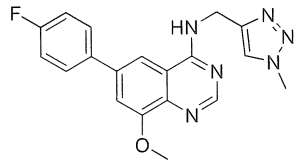
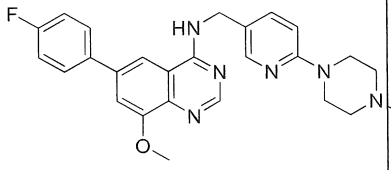
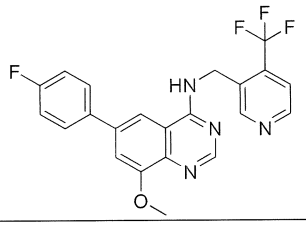
		4,13 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,85 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,03-1,89 (m, 4 H), 1,74-1,62 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 367 ở 2,20 phút.
Ví dụ 30	N^1-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)-N^3,N^3-dimetylpropan-1,3-diamin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,43 (s, 1 H), 8,37 (dd, J = 5,4, 5,4 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,93-7,89 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,57 (dd, J = 6,6, 13,1 Hz, 2 H), 2,33 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 2 H), 2,17 (s, 6 H), 1,85-1,76 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 355 ở 2,19 phút.
Ví dụ 31	(*S*)-2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,50 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,25 (dd, J = 1,9, 9,0 Hz, 2 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,81 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,57-5,49 (m, 1 H), 5,11 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,93-3,87 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,81-3,75 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 421 ở 4,15 phút.
Ví dụ 32	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((6-morpholinopyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,95-8,94 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,10-8,06 (m, 2 H), 7,88-7,83 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,66-3,63 (m, 4 H), 3,45-3,42 (m, 4 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 447 ở 4,05 phút.

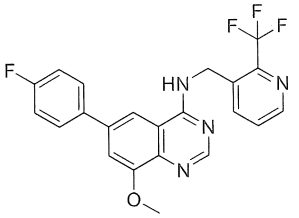
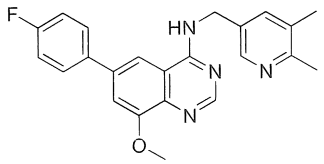
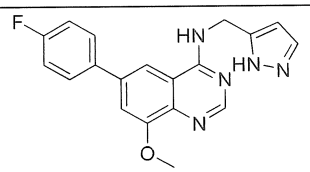
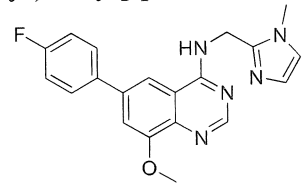
Ví dụ 33	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,83 (dd, J = 5,4, 5,4 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,95 (dd, J = 5,3, 8,6 Hz, 2 H), 7,79 (dd, J = 2,1, 8,5 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,77 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 398 ở 3,38 phút.
Ví dụ 34	*N*-(4-etoxybenzyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,80 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,92 (ddd, J = 3,2, 5,4, 12,1 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,02-3,98 (m, 6 H), 1,31 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 404 ở 5,1 phút.
Ví dụ 35	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(2-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,68 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,99-7,94 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,53 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 408 ở 4,74 phút.
Ví dụ 36	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[[2-(triflometyl)-4-pyridyl]metyl]quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,00 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,70 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,90 (m, 3 H), 7,69 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9

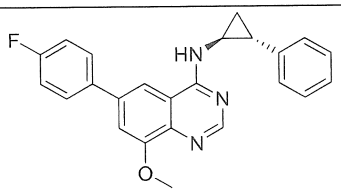
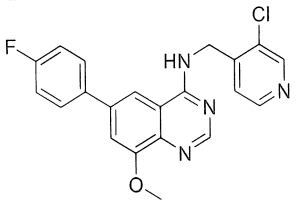
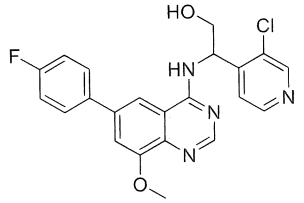
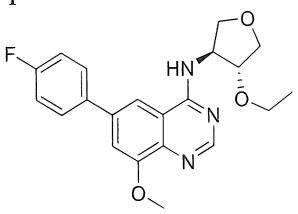
		Hz, 2 H), 4,94 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 429 ở 3,57 phút.
Ví dụ 38	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((1-metyl-*1H*-tetrazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,17-9,16 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,96-7,91 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,05 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,19 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 366 ở 2,86 phút.
Ví dụ 39	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((1-metyl-*1H*-pyrazol-4-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,61 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,38-3,34 (m, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 364 ở 3,02 phút.
Ví dụ 41	4-(2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)etyl)morpholin-3-on 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,46 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,91 (ddd, J = 3,2, 5,3, 12,1 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,01 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,81-3,72 (m, 4 H), 3,62 (dd, J = 6,2, 6,2 Hz, 2 H), 3,42 (dd, J = 5,1, 5,1 Hz, 2 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 397 ở 2,87 phút.
Ví dụ 42	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((1-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,23-9,23 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,96-7,91 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,93 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 365 ở 3,77 phút.

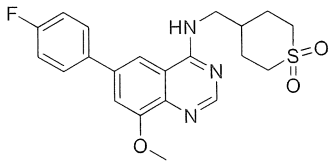
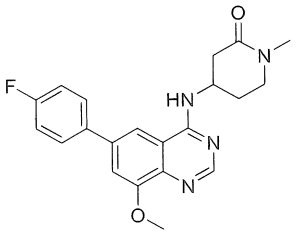
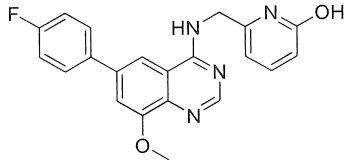
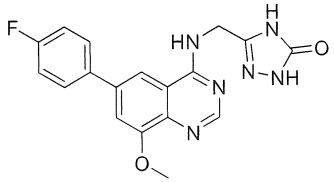
Ví dụ 43	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((2-metyl-*2H*-tetrazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,99 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,17-8,15 (m, 2 H), 7,96-7,91 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,03 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,33 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 366 ở 4,01 phút.
Ví dụ 44	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((1-metyl-*1H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,81 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,94 (ddd, J = 3,2, 5,4, 12,1 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,81 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 365 ở 3,65 phút.
Ví dụ 45	6-(4-flophenyl)-*N*-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-ylmetyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,90 (dd, J = 5,1, 5,1 Hz, 1 H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,99-7,92 (m, 3 H), 7,75 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,89 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,06 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 401 ở 3,51 phút.
Ví dụ 46	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((6-(2,2,2-trifloetoxy)pyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,06 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,97 (dd, J = 5,3, 8,6 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 3 H), 5,22 (q, J = 8,9 Hz, 2 H), 5,05 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,07 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 460 ở 3,66 phút.

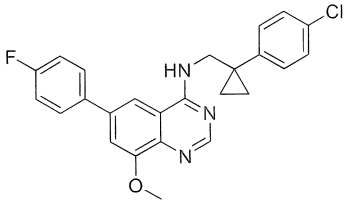
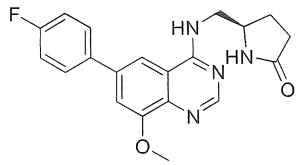
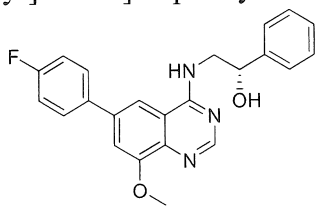
Ví dụ 47	*N*-((4-etyl-*4H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,90 (dd, J = 4,7, 4,7 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 5,4, 8,7 Hz, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 2 H), 5,00 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 1,34 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 379 ở 3,42 phút.
Ví dụ 48	*N*-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-3-ylmetyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,40 (dd, J = 1,5, 6,6 Hz, 1 H), 9,07 (dd, J = 5,3, 5,3 Hz, 1 H), 8,91-8,88 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,99 (dd, J = 5,7, 8,5 Hz, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,46-7,36 (m, 3 H), 5,11 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 4,07 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 402 ở 3,46 phút.
Ví dụ 49	3-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)-6-metylpyridin-2(1*H*)-on 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,71-11,68 (m, 1 H), 8,66 (dd, J = 5,4, 5,4 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,98 (dd, J = 5,4, 8,7 Hz, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,98 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 391 ở 3,88 phút.
Ví dụ 50	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,28 (dd, J = 4,9, 4,9 Hz, 1 H), 8,83 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,03-7,95 (m, 4 H), 7,62 (s, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,19 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,08 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 429 ở 4,31 phút.
Ví dụ 51	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((3-(piperidin-1-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,16 (dd, J = 5,4, 5,4 Hz, 1 H),

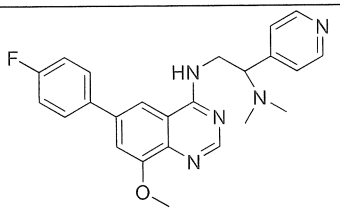
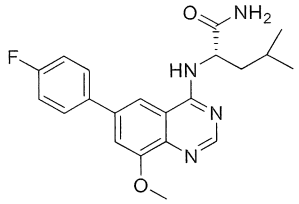
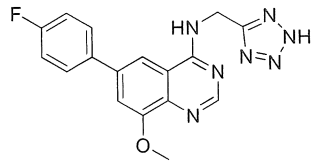
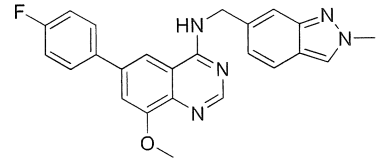
	ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	8,46 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,98 (dd, J = 5,6, 8,6 Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 2 H), 5,07 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,60 (s, 2 H), 2,42 (dd, J = 4,9, 4,9 Hz, 4 H), 1,54-1,45 (m, 4 H), 1,38 (d, J = 4,8 Hz, 2 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 449 ở 4,57 phút.
Ví dụ 52	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((1-metyl-*1H*-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,81 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,91 (ddd, J = 3,2, 5,3, 12,1 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,79 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 365 ở 2,89 phút.
Ví dụ 53	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,73 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,59 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 2,38 (dd, J = 5,0, 5,0 Hz, 4 H), 2,21 (s, 3 H), 1,07 (d, J = 6,7 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 458,5 ở 2,40 phút.
Ví dụ 54	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((4-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,80-8,75 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,90 (dd, J = 5,5, 8,4 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,36 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 4,01 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 428,4 ở 3,50 phút.
Ví dụ 55	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((2-(triflometyl)pyridin-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,28-9,28 (m, 1 H), 8,66 (d, J =

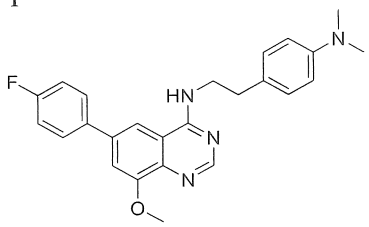
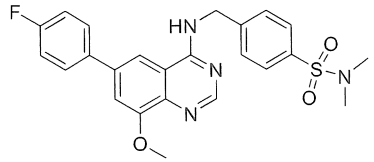
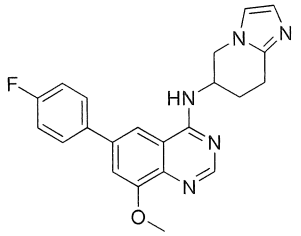
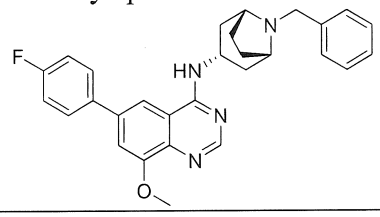
	3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	4,4 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,70-7,63 (m, 2 H), 7,41 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,04 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 4,07 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 429,2 ở 4,76 phút.
Ví dụ 56	*N*-((5,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,99 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,93 (ddd, J = 3,2, 5,4, 12,1 Hz, 2 H), 7,55 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 2 H), 7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,77 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 389,3 ở 2,46 phút.
Ví dụ 57		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,74 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,95-7,91 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 6,22 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 4,79 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 350 ở 2,96 phút.
Ví dụ 58	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[(1-metylimidazol-2-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,75 (dd, J = 5,1, 5,1 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,20-8,17 (m, 1 H), 7,95-7,90 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,82 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 364 ở 2,23 phút.
Ví dụ 59	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(2-phenylxyclopropyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,50-8,47 (m, 2 H), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,95-7,90 (m, 2 H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 7,35-7,30 (m, 2 H), 7,27-7,20

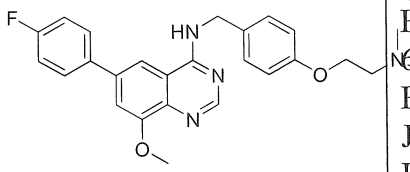
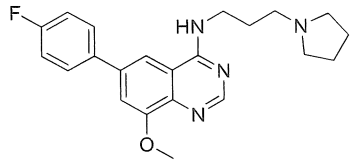
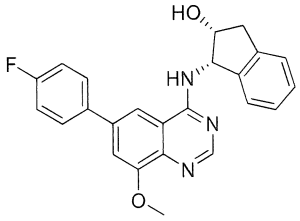
		(m, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 3,32-3,25 (m, 1 H), 2,22-2,16 (m, 1 H), 1,50-1,34 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 386 ở 5,1 phút.
Ví dụ 60	*N*-[(3-clo-4-pyridyl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,97 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,45-8,41 (m, 2 H), 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,98-7,93 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,43-7,35 (m, 3 H), 4,87 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 395 ở 4,48 phút.
Ví dụ 61	2-(3-clo-4-pyridyl)-2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]etanol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,76 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 8,45-8,42 (m, 2 H), 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,97 (ddd, J = 3,1, 5,4, 12,0 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 7,41 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,90-5,83 (m, 1 H), 5,32 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,92-3,85 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 425 ở 4 phút.
Ví dụ 62	*N*-[(3*S*,4*R*)-4-etoxytetrahydrofuran-3-yl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,50 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,95-7,91 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,74 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 4,16-4,12 (m, 1 H), 4,10 (dd, J = 5,9, 9,5 Hz, 1 H), 4,04-3,99 (m, 4 H), 3,85-3,70 (m, 3 H), 3,58 (ddd, J = 7,0, 9,5, 14,0 Hz, 1 H), 1,17 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 384 ở 4,45 phút.
Ví dụ 63	*N*-[(1,1-dioxothian-4-yl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,45 (s, 2 H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,92 (ddd, J = 3,2, 5,4, 12,1 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 1,6

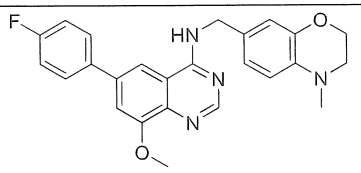
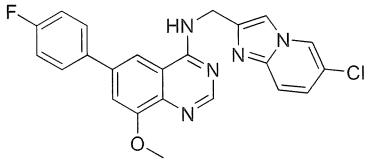
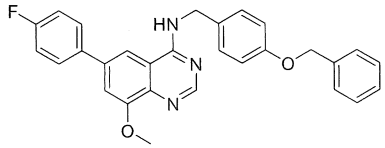
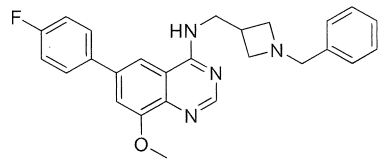
		Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,51 (dd, J = 6,1, 6,1 Hz, 2 H), 3,20-3,01 (m, 4 H), 2,16-2,08 (m, 3 H), 1,77-1,66 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 416 ở 3,99 phút.
Ví dụ 64	4-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-1-metyl-piperidin-2-on 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,47 (s, 1 H), 8,12-8,08 (m, 2 H), 7,91 (ddd, J = 3,2, 5,4, 12,1 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,67-4,56 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 2,75-2,68 (m, 1 H), 2,45 (dd, J = 9,7, 16,9 Hz, 1 H), 2,19 (ddd, J = 1,8, 3,3, 12,8 Hz, 1 H), 2,01-1,89 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 381 ở 2,9 phút.
Ví dụ 65	6-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-*1H*-pyridin-2-on 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,81 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,96-7,92 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,42-7,32 (m, 3 H), 6,21 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,10 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 377 ở 2,84 phút.
Ví dụ 66	3-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-1,4-dihydro-1,2,4-triazol-5-on 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,11 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,95-7,90 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 4,02 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 367 ở 2,62 phút.

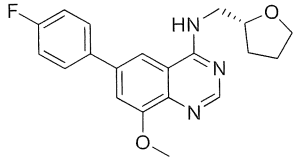
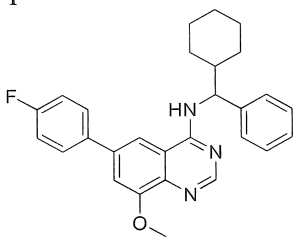
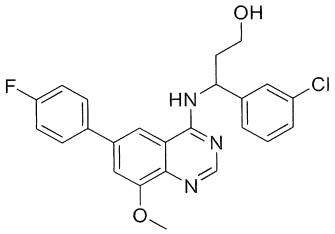
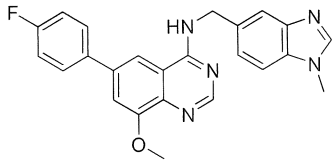
Ví dụ 67	*N*-[[1-(4-clophenyl)xyclopropyl]metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,38 (s, 1 H), 8,19 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,91-7,87 (m, 2 H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,41-7,35 (m, 4 H), 7,31-7,28 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,90 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 1,11-1,06 (m, 2 H), 0,85-0,80 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 434 ở 4,17 phút.
Ví dụ 68	(5*R*)-5-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]pyrolidin-2-on 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,84-8,84 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,96-7,91 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,96-3,88 (m, 1 H), 3,68-3,61 (m, 2 H), 2,28-2,10 (m, 3 H), 1,89-1,81 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 367 ở 2,78 phút.
Ví dụ 69	(1*S*)-2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-1-phenyl-etanol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 8,52 (dd, J=5,3, 5,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 2H), 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,52 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 6H), 7,27 (dd, J=7,2, 7,2 Hz, 1H), 4,98 (dd, J=4,3, 8,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 1H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 390 ở 4,47 phút.
Ví dụ 70	*N'*-[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]-*N,N*-dimetyl-1-(4-pyridyl)etan-1,2-diamin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,51 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 8,23 (dd, J = 5,3, 5,3 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J = 3,2, 5,3, 12,1 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2

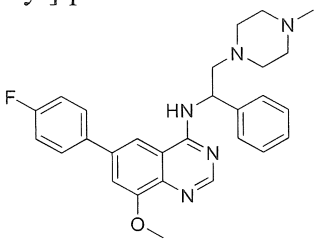
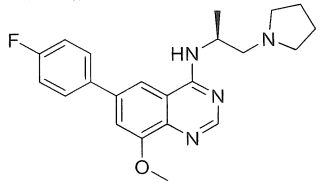
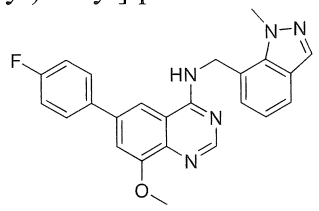
		H), 7,32 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,16-4,08 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,96-3,84 (m, 2 H), 2,20 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 418 ở 4,05 phút.
Ví dụ 71	(2*S*)-2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-4-metyl-pentanamit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,41 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,98-7,94 (m, 2 H), 7,55-7,51 (m, 2 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 4,87 (ddd, J = 4,4, 7,9, 10,8 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 1,92-1,62 (m, 3 H), 0,92 (dd, J = 6,5, 26,6 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 383 ở 3,31 phút.
Ví dụ 72	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(*2H*-tetrazol-5-ylmetyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,09 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 7,96-7,92 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 1,3 Hz, 2 H), 7,40 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,07 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,56 (s, 1 H), 1,28-1,17 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 352 ở 2,81 phút.
Ví dụ 73	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[(2-metylindazol-6-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,86 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,22-8,18 (m, 1 H), 7,95-7,91 (m, 2 H), 7,54-7,48 (m, 2 H), 7,37 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 7,18 (dd, J = 6,8, 8,7 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,17 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 414 ở 3,29 phút.
Ví dụ 74	*N*-[2-[4-(dimetylamino)phenyl]etyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,47 (s, 1 H), 8,39 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz,

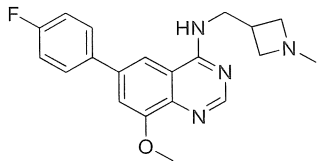
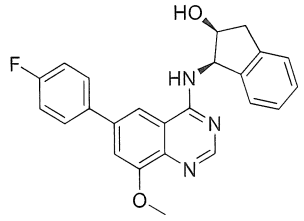
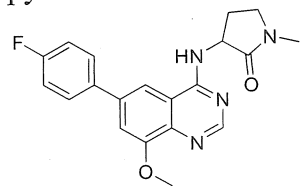
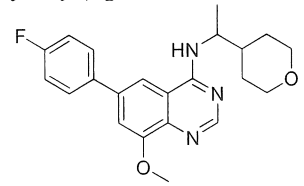
	quinazolin-4-amin 	1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,69 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,71 (dd, J = 5,9, 14,7 Hz, 2 H), 2,88 (app d, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,85 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 417 ở 2,97 phút.
Ví dụ 75	4-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-*N,N*-dimetyl-benzensulfonamit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,97 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 5,5, 8,8 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,93 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,60 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 467 ở 3,51 phút.
Ví dụ 76	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,52 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,84-4,78 (m, 1 H), 4,47 (dd, J = 5,2, 12,2 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,94 (dd, J = 9,0, 12,2 Hz, 1 H), 3,09-2,87 (m, 2 H), 2,28-2,11 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 390 ở 2,27 phút.
Ví dụ 77	*N*-[(1*R*,5*S*)-8-benzyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,43 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,96-7,90 (m, 3 H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,42-7,32 (m, 6 H), 7,25 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 4,75-4,67 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,59 (s, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 2,12-2,04 (m, 2 H), 1,85-1,79 (m, 4 H), 1,76-

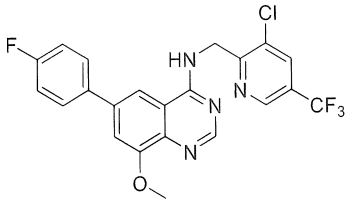
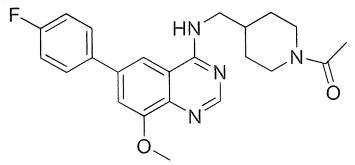
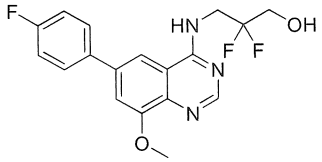
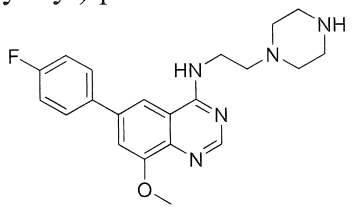
		1,68 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 469 ở 2,67 phút.
Ví dụ 78	*N*-[[4-[2-(dimetylamino)etoxy]phenyl]metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,84 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,99-7,94 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,44-7,34 (m, 4 H), 6,96-6,92 (m, 2 H), 4,78 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,06 (s, 6 H), 2,65 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 2 H), 2,25 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 447 ở 2,58 phút.
Ví dụ 79	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(3-pyrolidin-1-ylpropyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,48 (s, 1 H), 8,44 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,64 (ddd, J = 6,5, 6,5, 6,5 Hz, 2 H), 2,74-2,65 (m, 6 H), 1,98-1,88 (m, 2 H), 1,81-1,74 (m, 4 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 381 ở 2,24 phút.
Ví dụ 80	(1*S*,2*R*)-1-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]indan-2-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,48 (s, 1 H), 8,36-8,32 (m, 2 H), 7,98-7,93 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,35-7,20 (m, 6 H), 5,93 (dd, J = 4,9, 8,2 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,16 (dd, J = 4,9, 16,3 Hz, 1 H), 2,92 (d, J = 15,9 Hz, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 402 ở 3,56 phút.
Ví dụ 81	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[(4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-7-yl)metyl]quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,69 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,14-8,11 (m, 1 H), 7,93-7,88 (m, 2 H), 7,49 (d,

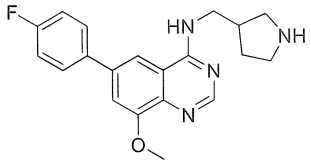
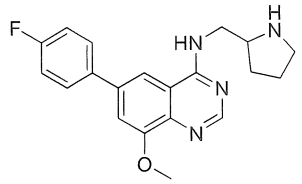
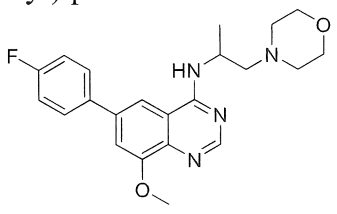
		J = 1,5 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 2 H), 6,81 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,20-4,17 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,18-3,15 (m, 2 H), 2,78 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 431 ở 3,7 phút.
Ví dụ 82	*N*-[(6-cloimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,88 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,95-7,90 (m, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,56-7,51 (m, 2 H), 7,36 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 2 H), 7,24 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1 H), 4,89 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 434 ở 3,04 phút.
Ví dụ 83	*N*-[(4-benzyloxyphenyl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,77 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,93-7,88 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,44-7,29 (m, 9 H), 6,98-6,94 (m, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 4,72 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 466 ở 4,23 phút.
Ví dụ 84	*N*-[(1-benzylazetidin-3-yl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,52 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,02-7,99 (m, 1 H), 7,82-7,77 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,41-7,31 (m, 4 H), 7,28-7,23 (m, 3 H), 4,41 (dd, J = 2,2, 13,0 Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 4,09-3,84 (m, 3 H), 3,52-3,38 (m, 1 H), 2,84-2,78 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 429 ở 2,41 phút.

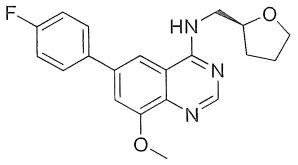
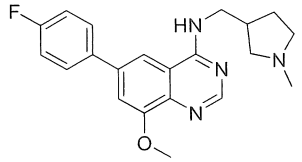
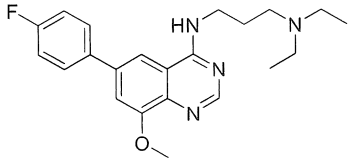
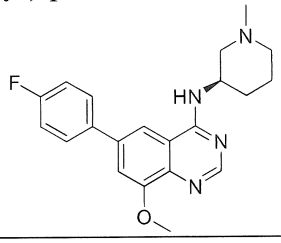
Ví dụ 85	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[[(*2R*)-tetrahydrofuran-2-yl]metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,41 (s, 2 H), 8,15-8,12 (m, 1 H), 7,94-7,90 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,19-4,11 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,84-3,78 (m, 1 H), 3,68-3,58 (m, 3 H), 2,00-1,77 (m, 3 H), 1,68-1,58 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 354 ở 4,36 phút.
Ví dụ 86	*N*-[xyclohexyl(phenyl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 8,36 (s, 2H), 8,22 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,49 - 7,45 (m, 3H), 7,39 (dd, J=8,8, 8,8 Hz, 2H), 7,31 (dd, J=7,6, 7,6 Hz, 2H), 7,20 (dd, J=7,3, 7,3 Hz, 1H), 5,22 (dd, J=9,5, 9,5 Hz, 1H), 4,08 (q, J=5,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,17 (d, J=5,1 Hz, 2H), 2,07 (s, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,70 (d, J=10,6 Hz, 1H), 1,61 (dd, J=9,1, 9,1 Hz, 2H), 1,29 - 0,88 (m, 6H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 442 ở 4,49 phút.
Ví dụ 87	3-(3-clophenyl)-3-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]propan-1-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,48 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H), 7,51 (s, 2 H), 7,45-7,35 (m, 4 H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,61 (dd, J = 8,3, 14,2 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,58-3,44 (m, 2 H), 2,25-2,14 (m, 1 H), 2,09-1,98 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 438 ở 3,69 phút.
Ví dụ 88	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[(1-metylbenzimidazol-5-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,92 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,95-7,91 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,54-7,51 (m, 2 H), 7,40-7,33 (m, 3 H), 4,93 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 414 ở 2,51 phút.

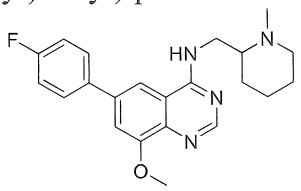
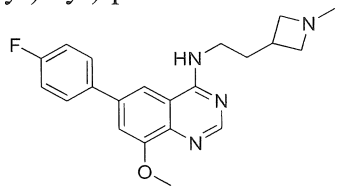
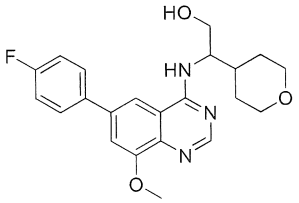
Ví dụ 89	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-1-phenyl-etyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,45 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 3 H), 7,41 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 7,34 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 2 H), 7,24 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 5,80-5,72 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,02 (dd, J = 9,8, 12,7 Hz, 1 H), 2,68 (dd, J = 5,2, 12,7 Hz, 1 H), 2,58 (br s, 3 H), 2,35-2,35 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 472 ở 2,77 phút.
Ví dụ 90	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[(1*S*)-1-metyl-2-pyrolidin-1-yl-etyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,43 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,99-7,89 (m, 3 H), 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,75-4,66 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,81 (dd, J = 7,6, 12,0 Hz, 1 H), 2,73-2,62 (m, 5 H), 1,70 (s, 4 H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 381 ở 2,34 phút.
Ví dụ 91	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[(1-metylindazol-7-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,81 (dd, J = 5,0, 5,0 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,38-7,32 (m, 3 H), 7,12-7,07 (m, 1 H), 5,27 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 4,27 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 414 ở 4,48 phút.
Ví dụ 92	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[(1-metylazetidin-3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,22 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,11-4,07 (m,

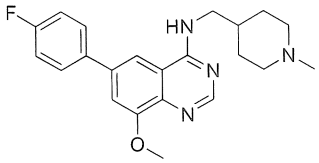
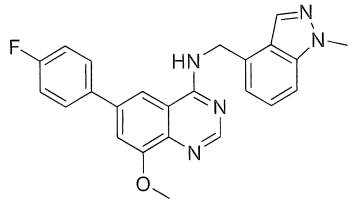
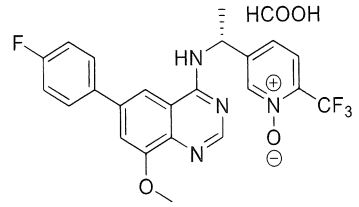
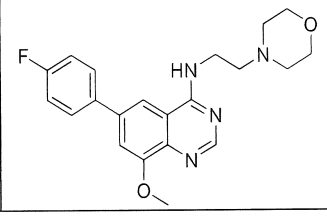
	yl)metyl]quinazolin-4-amin 	1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,76-3,66 (m, 2 H), 3,36-3,29 (m, 1 H), 2,73-2,68 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,22-2,19 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 353 ở 2,14 phút.
Ví dụ 93	(1*R*,2*S*)-1-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]indan-2-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,50 (s, 1 H), 8,40-8,36 (m, 2 H), 8,00-7,96 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,37-7,21 (m, 6 H), 5,95 (dd, J = 5,0, 8,2 Hz, 1 H), 5,07 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,68 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,17 (dd, J = 5,0, 16,1 Hz, 1 H), 2,94 (d, J = 15,9 Hz, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 402 ở 3,56 phút.
Ví dụ 94	3-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-1-metyl-pyrolidin-2-on 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,10-9,10 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,19-8,14 (m, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,19 (q, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,47-3,41 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 2,50-2,44 (m, 1 H), 2,06 (ddd, J = 9,3, 12,2, 18,7 Hz, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 367 ở 2,85 phút.
Ví dụ 95	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-tetrahydropyran-4-yletyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,41 (s, 1 H), 8,16-8,12 (m, 2 H), 7,94-7,90 (m, 3 H), 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,38 (dd, J = 8,0, 14,9 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,90-3,82 (m, 2 H), 3,33-3,21 (m, 2 H), 1,88-1,78 (m, 1 H), 1,69 (dd, J = 13,0, 13,0 Hz, 2 H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 5 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 382 ở 3,32 phút.

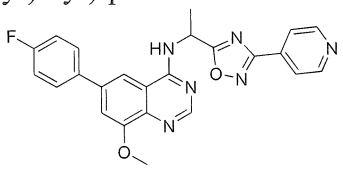
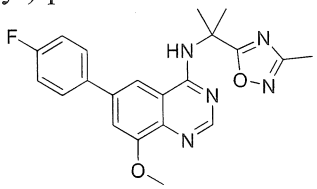
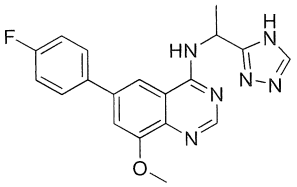
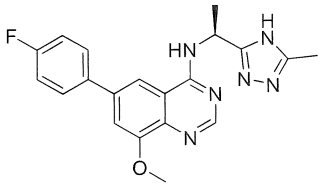
Ví dụ 96	*N*-[[3-clo-5-(triflometyl)-2-pyridyl]metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,94 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,94 (ddd, J = 3,2, 5,5, 12,1 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,07 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 463 ở 3,91 phút.
Ví dụ 97	1-[4-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-1-piperidyl]etanon 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,96 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,96-7,91 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,37 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,84 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,56-3,47 (m, 2 H), 3,04-2,96 (m, 1 H), 2,09 (s, 1 H), 1,99 (s, 4 H), 1,80-1,73 (m, 2 H), 1,26-1,02 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 409 ở 4,01 phút.
Ví dụ 98	2,2-diflo-3-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]propan-1-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 8,56 (dd, J=6,0, 6,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,55 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=8,9, 8,9 Hz, 2H), 5,66 - 5,65 (m, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,70 (dd, J=13,7, 13,7 Hz, 2H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 364 ở 3,02 phút.
Ví dụ 99	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(2-piperazin-1-yletyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,44 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,91 (ddd, J = 3,2, 5,3, 12,0 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,73-3,66 (m, 2 H), 3,42-3,31 (m, 1 H), 2,90 (dd, J = 4,8, 4,8 Hz, 4 H), 2,67-2,60 (m, 2 H), 2,60-2,54 (m, 3 H). LCMS

		(Phương pháp 4): [MH+] = 382 ở 2,18 phút.
Ví dụ 100	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(pyrolidin-3-ylmetyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,54 (dd, J = 5,4, 5,4 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,95-7,90 (m, 2 H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,69-3,54 (m, 2 H), 3,25-3,16 (m, 1 H), 3,12-3,04 (m, 1 H), 2,95 (dd, J = 7,0, 11,4 Hz, 1 H), 2,76-2,67 (m, 1 H), 2,06-1,93 (m, 1 H), 1,75-1,65 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 353 ở 2,22 phút.
Ví dụ 101	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(pyrolidin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,09 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,91-3,62 (m, 3 H), 3,18-3,01 (m, 2 H), 2,09-1,99 (m, 1 H), 1,95-1,78 (m, 2 H), 1,65 (ddd, J = 7,8, 12,5, 15,9 Hz, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 353 ở 2,22 phút.
Ví dụ 102	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-metyl-2-morpholino-etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,42 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,78-4,67 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,54 (dd, J = 4,6, 4,6 Hz, 4 H), 2,60 (dd, J = 7,3, 12,3 Hz, 1 H), 2,49-2,38 (m, 5 H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 397 ở 2,3 phút.
Ví dụ 103	(*S*)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,45-8,42 (m, 2 H), 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,96-7,91 (m, 2 H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H),

		7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,20-4,12 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,86-3,79 (m, 1 H), 3,70-3,59 (m, 3 H), 2,02-1,79 (m, 3 H), 1,70-1,60 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 354 ở 4,42 phút.
Ví dụ 104	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((1-metylpyrolidin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,44 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,92 (ddd, J = 3,2, 5,4, 12,1 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,61-3,46 (m, 2 H), 2,78-2,71 (m, 1 H), 2,70-2,64 (m, 2 H), 2,60-2,55 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,03-1,93 (m, 1 H), 1,64-1,54 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 367 ở 2,24 phút.
Ví dụ 105	N^1,N^1-dietyl-N^3-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)propan-1,3-diamin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,44 (s, 1 H), 8,39 (dd, J = 5,3, 5,3 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,93-7,88 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,58 (dd, J = 6,9, 12,4 Hz, 2 H), 2,62-2,54 (m, 6 H), 1,87-1,78 (m, 2 H), 0,99 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 383 ở 2,31 phút.
Ví dụ 106	(*R*)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-metylpiperidin-3-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,45 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,95-7,90 (m, 3 H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,47-4,37 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 3,6, 10,5 Hz, 1 H), 2,81 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,04-1,92 (m, 3 H), 1,82-1,74 (m, 1 H), 1,68-1,57 (m, 1

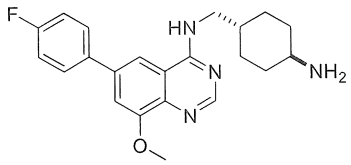
		H), 1,52-1,40 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 367 ở 2,28 phút.
Ví dụ 107	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((1-metylpiperidin-2-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,46 (s, 1 H), 8,29 (dd, J = 5,0, 5,0 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,51 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,98-3,90 (m, 1 H), 3,59-3,53 (m, 1 H), 3,04-2,95 (m, 1 H), 2,69-2,68 (m, 1 H), 2,56 (d, J = 2,6 Hz, 3 H), 2,43-2,41 (m, 1 H), 1,83-1,79 (m, 1 H), 1,75-1,69 (m, 1 H), 1,62-1,52 (m, 2 H), 1,49-1,27 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 381 ở 2,32 phút.
Ví dụ 108	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(2-(1-metylazetidin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,44 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,90-7,86 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,08-3,95 (m, 6 H), 3,70 (dd, J = 7,3, 11,0 Hz, 1 H), 2,74-2,68 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,22-2,11 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 416 ở 3,99 phút.
Ví dụ 109	2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-2-tetrahydropyran-4-yl-etanol format 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,40 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,94 (ddd, J = 3,2, 5,4, 12,1 Hz, 2 H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,76 (s, 1 H), 4,40-4,31 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,92-3,82 (m, 2 H), 3,70-3,62 (m, 2 H), 3,35-3,24 (m, 2 H), 2,08-1,99 (m, 1 H), 1,71 (dd, J = 11,9, 28,0 Hz, 2 H), 1,39-1,23 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 398 ở 3,88 phút.

Ví dụ 110	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[(1-metyl-4-piperidyl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,43 (s, 1 H), 8,34 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,46 (s, 2 H), 2,89 (d, J = 11,4 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,09-2,03 (m, 2 H), 1,76 (dd, J = 10,2, 10,2 Hz, 3 H), 1,34-1,24 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 381 ở 2,27 phút.
Ví dụ 111	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[(1-metylindazol-4-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,61 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,95 (dd, J = 5,6, 8,3 Hz, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,45-7,36 (m, 3 H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,17 (s, 3 H), 4,05 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 414 ở 4,65 phút.
Ví dụ 112	(*R*)-5-(1-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit format 	LCMS: 0,67 phút, 459,1 [M+H]+, Phương pháp 5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,57 (s, 1 H) 8,51 (br d, J=6,58 Hz, 1 H) 8,37 - 8,44 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,85 - 7,97 (m, 3 H) 7,55 (br d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,32 - 7,43 (m, 2 H) 5,55 (br t, J=6,58 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 1,64 (br d, J=7,02 Hz, 3 H).
Ví dụ 113	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(2-morpholinoetyl)quinazolin-4-amin 	LCMS: 0,85 phút, 383,2 [M+H]+, Phương pháp 5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,23 (br t, J=5,15 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 7,78 - 7,94 (m, 2 H) 7,45 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 7,34 (t, J=8,88 Hz, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 3,61 - 3,70 (m, 2 H) 3,50 - 3,57

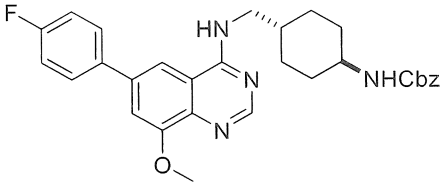
		(m, 4 H) 2,56 (br t, J=7,02 Hz, 2 H) 2,37 - 2,44 (m, 4 H).
Ví dụ 291	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,95 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,85-8,83 (m, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,02-7,96 (m, 4 H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,98-5,93 (m, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 1,88 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 443 ở 3,32 phút.
Ví dụ 293	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,91 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,81-8,79 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,98-7,92 (m, 4 H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,94-5,89 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 1,84 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH$^+$] = 392 ở 4,41 phút.
Ví dụ 294	(*rac*)-*N*-(1-(4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 13,82-13,82 (m, 1 H), 8,62-8,54 (m, 1 H), 8,43-8,40 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,95-7,95 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,39-7,38 (m, 2 H), 5,79-5,79 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 1,67-1,67 (m, 3 H). 1 N*H* không quan sát được. LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 365 ở 2,86 phút.
Ví dụ 295	(*S*)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 13,37-13,37 (m, 1 H), 8,46-8,46 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,95 (s, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,37 (s, 2 H), 5,73-5,73 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,63-1,62 (m, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 379 ở 2,91 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 20) ở 2,29 phút.

Ví dụ 114

***N*-(((1*r*,4*r*)-4-aminoxyclohexyl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin**

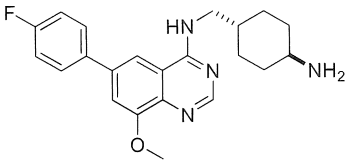


Bước 1: Điều chế benzyl ((1*r*,4*r*)-4-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)xyclohexyl)carbamat



Dung dịch chứa 6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-ol (Hợp chất trung gian 3) (80 mg, 0,30 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 ml) được bổ sung liên tiếp (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (169 mg, 0,32 mmol) và di-*iso*propyletylamin (0,32 ml, 1,85 mmol). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 40°C và được khuấy trong 20 phút, benzyl ((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)xyclohexyl)carbamat (93 mg, 0,36 mmol) sau đó được bổ sung vào và việc làm nóng được duy trì ở 40°C trong 18 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (50 ml) và nước (20 ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 × 20 ml), được cho đi qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không.* Cặn được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm bất kỳ.

Bước 2: Điều chế *N*-(((1*r*,4*r*)-4-aminoxyclohexyl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin

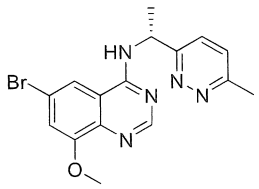


Nitơ được sục trong 5 phút qua dung dịch chứa benzyl ((1*r*,4*r*)-4-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)xyclohexyl)carbamat (152 mg, 0,30 mmol) trong MeOH (3,0 ml) sau đó, Pd/C (10%) (31 mg, 0,03 mmol) được bổ sung vào tiếp theo bổ sung theo từng phần natri borohydrua (88 mg, 2,36 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được lọc qua Celite® và sau đó, được nạp lên trên cột SCX. Hộp này được rửa bằng metanol và phần dịch lọc được gom lại khi rửa giải bằng dung dịch amoniac 7M trong metanol. Dung môi được loại bỏ *trong chân không* và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,0 mg, 1,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,72-7,68 (m, 2 H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,41 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,95-2,86 (m, 1 H), 1,97-1,87 (m, 4 H), 1,80-1,70 (m, 1 H), 1,32-1,03 (m, 4 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 381 ở 2,43 phút.

Hợp chất trung gian 4

(*R*)-6-bromo-8-metoxy-*N*-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

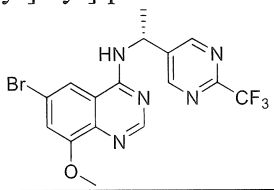
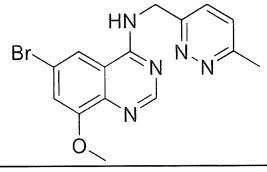
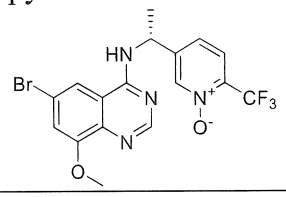


Dung dịch chứa 6-bromo-8-metoxyquinazolin-4-ol (Hợp chất trung gian 2) (65 mg, 0,27 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1,5 ml) được bổ sung liên tiếp (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (139 mg, 0,27 mmol) và di-*iso*propyletylamin (0,2 ml, 0,81 mmol). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 60°C trong một giờ sau đó, (*R*)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etan-1-amin (65 mg, 0,27 mmol) được bổ sung vào và việc làm nóng được duy trì ở 60°C trong 18 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trực tiếp trên silicagel và được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 0-100% (10% MeOH trong etyl axetat)

trong etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (100 mg, hiệu suất định lượng).

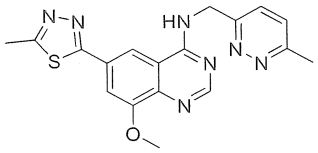
LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 374 ở 2,42 phút.

Các hợp chất trung gian sau được báo cáo trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình giống như được mô tả để điều chế (*R*)-6-bromo-8-metoxy-*N*-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin (Hợp chất trung gian 4):

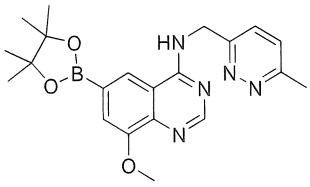
Số hợp chất trung gian	**Tên hóa học Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích LC-MS**
Hợp chất trung gian 5	6-bromo-8-metoxy-*N*-[(1*R*)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4 amin 	LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 428 ở 3,19 phút
Hợp chất trung gian 6	6-bromo-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 360 ở 3,06 phút.
Hợp chất trung gian 7	(*R*)-5-(1-((6-bromo-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl) pyridin 1-oxit 	LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 443 ở 2,72 phút.

Ví dụ 115

8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin

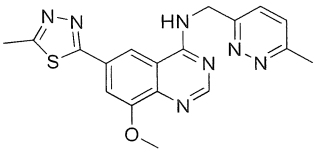


Bước 1: Điều chế 8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinazolin-4-amin



Nitơ được sục trong 5 phút qua hỗn hợp gồm 6-bromo-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (Hợp chất trung gian 6) (250 mg, 0,69 mmol), *bis*-(pinacolato)diboron (194 mg, 0,76 mmol), [1,1'-*bis*-(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) (25 mg, 0,03 mmol) và kali axetat (204 mg, 2,08 mmol) trong 1,4-dioxan (15,0 ml). Hỗn hợp này được làm nóng ở 90°C trong 18 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được lọc qua Celite® và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế 8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin

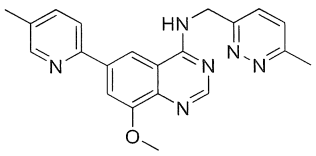
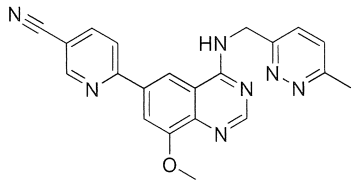


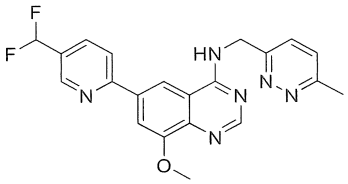
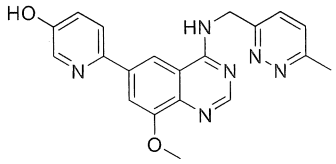
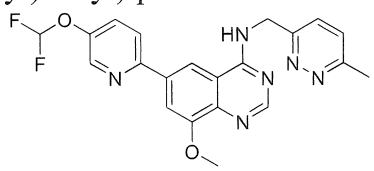
Nitơ được sục trong 5 phút qua hỗn hợp gồm 2-bromo-5-metyl-1,3,4-thiadiazol (34 mg, 0,19 mmol), 8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinazolin-4-amin (70 mg, 0,17 mmol), kali cacbonat (36 mg, 0,26 mmol) và nước (0,5 ml) trong 1,4-dioxan (4,0 ml), sau đó, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (20 mg, 0,02 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 95°C trong 16 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được lọc qua Celite®, được rửa qua bằng etyl axetat (20 ml). Các pha hữu cơ

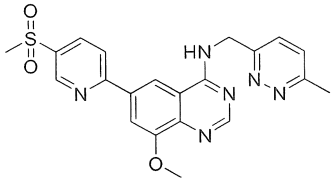
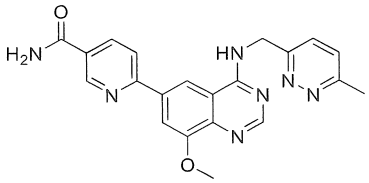
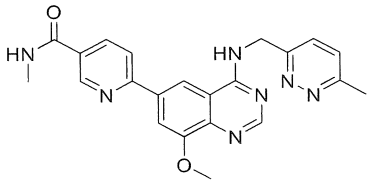
được kết hợp, được cho đi qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (21,0 mg, 32%).

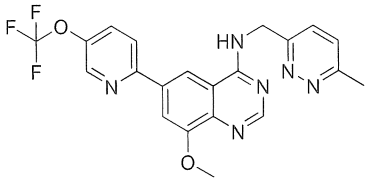
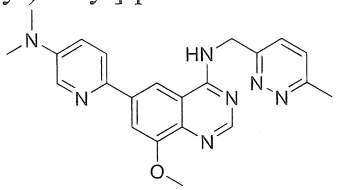
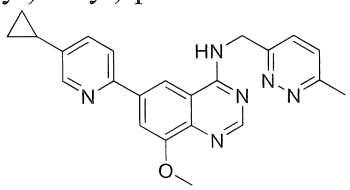
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,31 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,03 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 380 ở 2,13 phút.

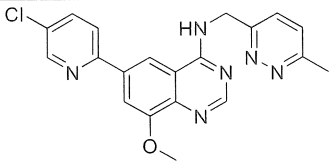
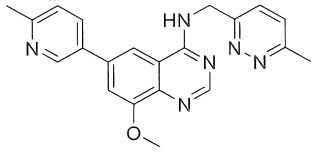
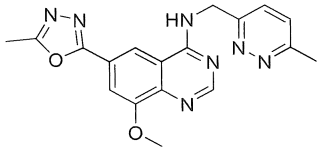
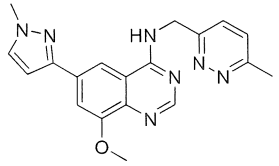
Các hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình giống như được mô tả để điều chế 8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin:

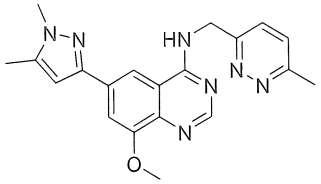
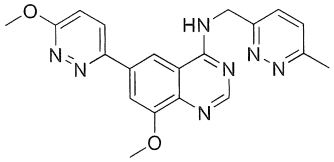
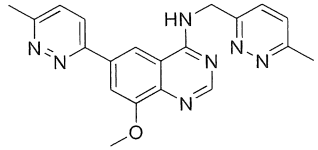
Ví dụ số	**Tên hóa học** **Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích** **^{1}H NMR** **LC-MS**
Ví dụ 116	8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,11 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,57 (dd, J = 1,7, 6,7 Hz, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 373 ở 2,46 phút.
Ví dụ 117	6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)nicotinonitril 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,22-9,16 (m, 2 H), 8,72 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,55-8,50 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H).

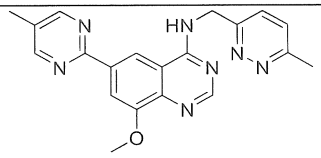
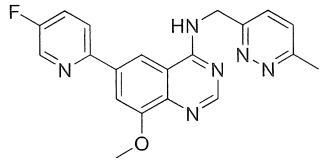
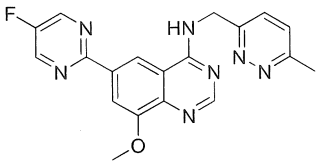
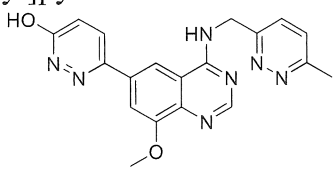
		LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 384 ở 3,09 phút.
Ví dụ 118	6-(5-(diflometyl)pyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,19 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 55,4 Hz, 1 H), 5,06 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 409 ở 3,33 phút.
Ví dụ 119	6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)pyridin-3-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,74-9,99 (m, 1 H), 9,03 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 2,8, 8,7 Hz, 1 H), 5,02 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 375 ở 2,14 phút.
Ví dụ 120	6-(5-(diflometoxy)pyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,13 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 73,4 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 425 ở 2,78 phút.

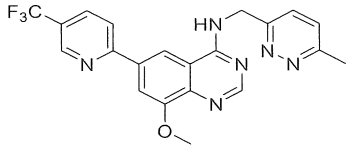
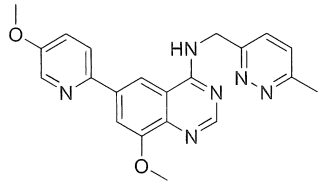
Ví dụ 121	8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,26 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 9,20 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,75 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,53-8,42 (m, 3 H), 8,08 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,06 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 437 ở 3,08 phút.
Ví dụ 122	6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)nicotinamit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,20-9,17 (m, 2 H), 8,69 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,40 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,69-7,67 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,06 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 402 ở 2,65 phút.
Ví dụ 123	6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)-*N*-metylnicotinamit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,19 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 9,14 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,74-8,70 (m, 1 H), 8,68 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,36 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,06 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,87 (d, J = 4,6 Hz, 3 H), 2,61 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 416 ở 2,12 phút.
Ví dụ 124	8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,17 (dd, J = 5,9,

	(5-(triflometoxy)pyridin-2-yl)quinazolin-4-amin 	5,9 Hz, 1 H), 8,83 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,62 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 443 ở 3,10 phút.
Ví dụ 125	6-[5-(dimetylamino)-2-pyridyl]-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,43-8,38 (m, 2 H), 8,26 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,08-8,01 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 3,1, 9,0 Hz, 1 H), 7,22-7,17 (m, 1 H), 5,04 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,03 (s, 6 H), 2,98 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 402 ở 2,33 phút.
Ví dụ 126	6-(5-xyclopropylpyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,11 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,55 (dd, J = 1,7, 7,2 Hz, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J = 2,9, 8,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,09-2,02 (m, 1 H), 1,11-1,05 (m, 2 H), 0,87-0,82 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 399 ở 3,82 phút.
Ví dụ 127	6-(5-clopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,14 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,25 (d, J

		= 8,7 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 393 ở 3,51 phút.
Ví dụ 128	8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(6-metylpyridin-3-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,05 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,21-8,17 (m, 1 H), 7,61-7,55 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 373 ở 2,93 phút.
Ví dụ 129	8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,37 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,02 (d, J = 3,6 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 364 ở 2,03 phút.
Ví dụ 130	8-metoxy-6-(1-metyl-*1H*-pyrazol-3-yl)-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,97 (dd, J=5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,25 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 5,02 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H).

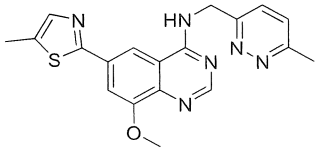
		LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 362 ở 2,74 phút.
Ví dụ 131	6-(1,5-dimetyl-*1H*-pyrazol-3-yl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,95 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,02 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 376 ở 2,44 phút.
Ví dụ 132	8-metoxy-6-(6-metoxypyridazin-3-yl)-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,07 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 390 ở 2,84 phút.
Ví dụ 133	8-metoxy-6-(6-metylpyridazin-3-yl)-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,17 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 374 ở 2,88 phút.
Ví dụ 134	8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,29 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,93 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,84 (s, 2 H), 8,44

		(s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,01 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 374 ở 3,25 phút.
Ví dụ 135	6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,12 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,27 (dd, J = 4,3, 8,9 Hz, 1 H), 8,00-7,94 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 377 ở 3,45 phút.
Ví dụ 136	6-(5-flopyrimidin-2-yl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,76 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,61 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 4,3, 4,3 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,13 (d, J = 4,6 Hz, 2 H), 4,17 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 378 ở 3,3 phút.
Ví dụ 137	6-[8-metoxy-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-6-yl]pyridazin-3-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 13,32 (s, 1 H), 9,05 (brs, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 376 ở 2,33 phút.
Ví dụ 138	8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,21 (dd, J = 5,7,

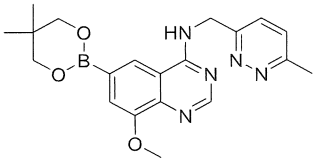
	(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)quinazolin-4-amin 	5,7 Hz, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,43 (s, 2 H), 8,08 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,06 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 427 ở 3,06 phút.
Ví dụ 139	8-metoxy-6-(5-metoxypyridin-2-yl)-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,08 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 3,1, 8,9 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 389 ở 3,11 phút.

Ví dụ 140

8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin

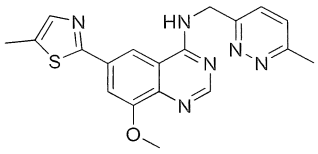


Bước 1: Điều chế 6-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin



Nitơ được sục trong 5 phút qua hỗn hợp gồm 6-bromo-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (Hợp chất trung gian 6) (100 mg, 0,28 mmol), *bis*(neopentyl glycolato)diboron (66 mg, 0,29 mmol), phức hợp [1,1'-*bis*(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi (II) với diclometan (10 mg, 0,02 mmol) và kali axetat (54 mg, 0,55 mmol) trong 1,4-dioxan (3,0 ml). Hỗn hợp được làm nóng đến 100°C trong 3 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được đưa vào bước tiếp theo dưới dạng dung dịch 1,4-dioxan mà không cần tinh chế thêm.

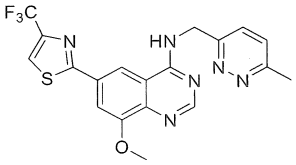
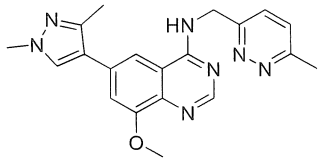
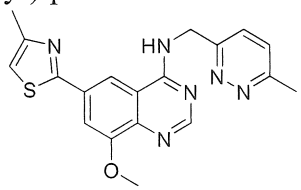
Bước 2: Điều chế 8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin

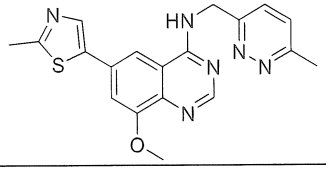
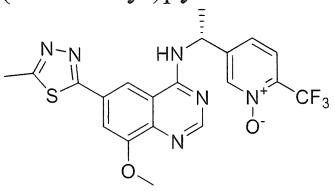
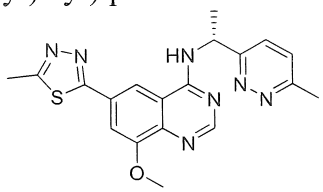
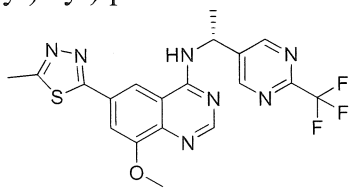


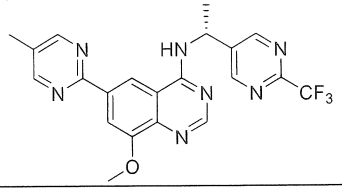
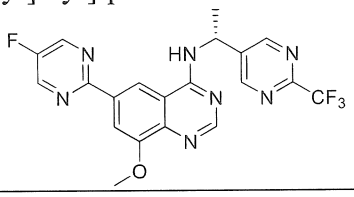
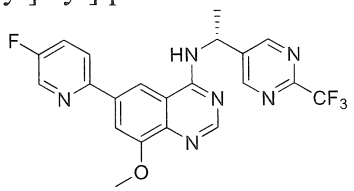
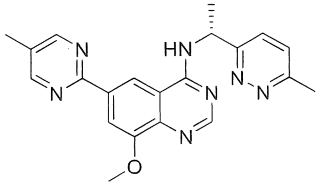
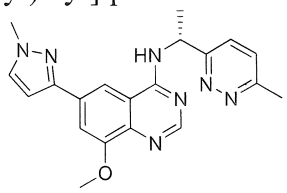
Dung dịch chứa 6-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (100 mg, 0,28 mmol) trên đây được bổ sung nước xesi cacbonat (181 mg, 0,56 mmol, 0,4 ml), 2-bromo-5-metylthiazol (64 mg, 0,28 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (20 mg, 0,02 mmol). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 95°C trong 16 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc qua Celite® và bã lọc được rửa qua bằng etyl axetat (2 × 10 ml). Các pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10 ml), được cho đi qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (25 mg, 24%).

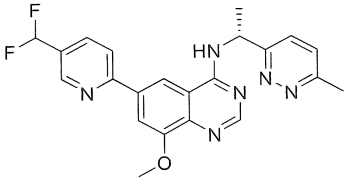
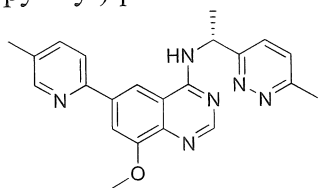
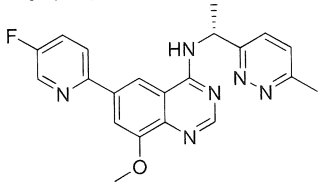
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,24 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,02 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 379 ở 3,20 phút.

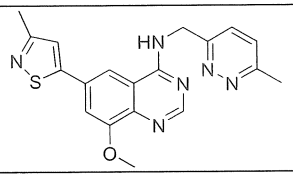
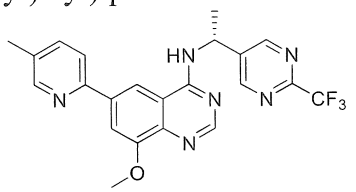
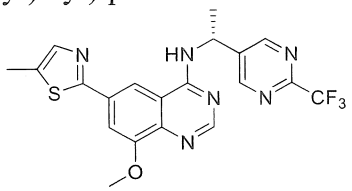
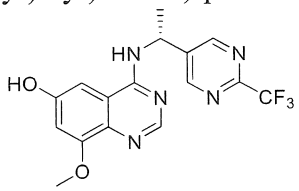
Các hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình giống như được mô tả để điều chế 8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin:

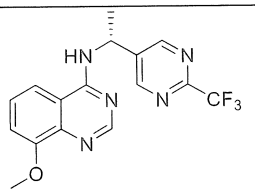
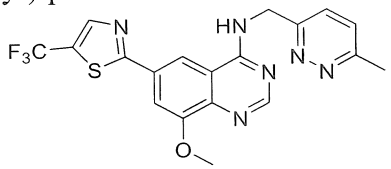
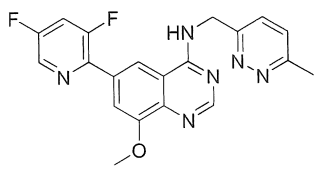
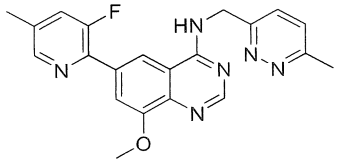
Ví dụ số	**Tên hóa học** **Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích** **^{1}H NMR** **LC-MS**
Ví dụ 141	8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,37 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 433 ở 2,95 phút.
Ví dụ 142	6-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,96 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 5,6 Hz, 3 H), 5,01 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 376 ở 2,37 phút.
Ví dụ 143	8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(4-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,26 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,44-8,41 (m, 2 H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 5,03 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,49 (d, J = 0,7 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 379 ở 3,39 phút.
Ví dụ 144	8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(2-metylthiazol-5-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,98 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,94 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 2,52

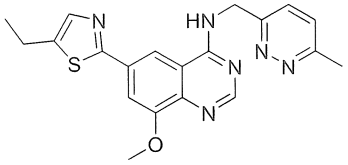
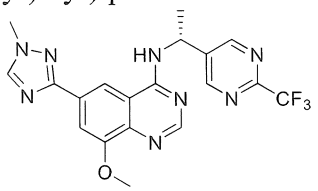
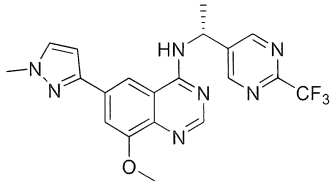
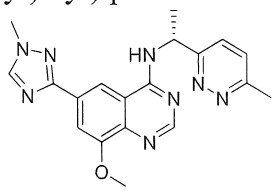
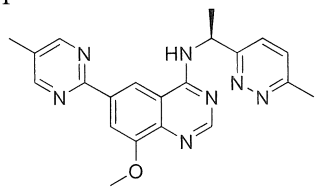
	yl)quinazolin-4-amin 	(s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 379 ở 2,33 phút.
Ví dụ 145	(*R*)-5-(1-((8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)quinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,72 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,52-5,46 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 463 ở 2,57 phút.
Ví dụ 146	*(R)*-8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-*N*-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,87 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,71-5,65 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 394 ở 2,30 phút.
Ví dụ 147	(*R*)-8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,18 (s, 2 H), 8,88 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,71-5,66 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,85 (s, 3 H), 1,75 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 448 ở 4,09 phút.
Ví dụ 148	8-metoxy-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,20 (s, 2 H), 8,98-8,94 (m, 2 H), 8,86 (s, 2 H), 8,46 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 5,73-5,68

	(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin 	(m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 442 ở 4,13 phút.
Ví dụ 149	6-(5-flopyrimidin-2-yl)-8-metoxy-N-[(1*R*)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,20 (s, 2 H), 9,09 (s, 2 H), 9,00-8,94 (m, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 5,73-5,68 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 1,76 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 446 ở 3,48 phút.
Ví dụ 150	6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(1*R*)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,19 (s, 2 H), 8,76-8,72 (m, 2 H), 8,59 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,31 (dd, J = 4,3, 9,0 Hz, 1 H), 8,02-7,97 (m, 2 H), 5,72-5,67 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 1,76 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 445 ở 3,58 phút.
Ví dụ 151	8-metoxy-*N*-[(1*R*)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,05 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,86 (s, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,81-5,76 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 388 ở 3,64 phút.
Ví dụ 152	8-metoxy-6-(1-metylpyrazol-3-yl)-*N*-[(1*R*)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,60 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,36-8,33 (m, 2 H), 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,78-5,73 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 1,72 (d, J = 7,2

		Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 376 ở 2,44 phút.
Ví dụ 153	6-[5-(diflometyl)-2-pyridyl]-8-metoxy-*N*-[(1*R*)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,96 (s, 1 H), 8,83 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,43-8,40 (m, 2 H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 53,8 Hz, 1 H), 5,82-5,76 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 423 ở 3,01 phút.
Ví dụ 154	8-metoxy-*N*-[(1*R*)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,78 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 1,9, 8,2 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,81-5,76 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 387 ở 2,64 phút.
Ví dụ 155	6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(1*R*)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,72 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,29 (dd, J = 4,7, 8,9 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,96-7,89 (m, 1 H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,73 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 391 ở 2,70 phút.
Ví dụ 156	8-metoxy-6-(3-metylisothiazol-5-yl)-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,14 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,03 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H).

		LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 379 ở 2,49 phút.
Ví dụ 157	(*R*)-8-metoxy-6-(5-metylpyridin-2-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	LCMS: Phương pháp 5 0,65 phút, 441 [M+H]+, CSH 2 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 9,17 (s, 2 H), 8,69 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 8,53 - 8,60 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,12 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1 H), 5,59 - 5,70 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,75 (d, J=7,0 Hz, 3 H)
Ví dụ 158	(*R*)-8-metoxy-6-(5-metylthiazol-2-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	LCMS: Phương pháp 5 0,73 phút, 447 [M+H]+, CSH 2 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,16 (s, 2 H), 8,79 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 8,34 - 8,50 (m, 2 H), 7,69 (dd, J=5,9, 1,1 Hz, 2 H), 5,67 (t, J=7,0 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 1,74 (d, J=7,0 Hz, 3 H)
Ví dụ 159	(*R*)-8-metoxy-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-6-ol 	Hợp chất thu được dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình điều chế của ví dụ 156B LCMS: 0,49 phút, 366,1 [M+H]+, Phương pháp 5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 9,87 (s, 1 H), 9,12 (s, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,13 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 6,83 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 5,50 - 5,60 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 1,67 (d, J=7,5 Hz, 3 H)
Ví dụ 160	(*R*)-8-metoxy-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin	Hợp chất thu được dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình điều chế của ví dụ 156B

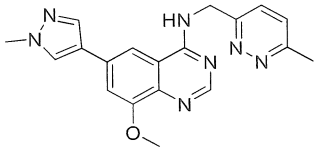
		LCMS: 0,46 phút, 350 [M+H]+, Phương pháp 5 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 9,14 (s, 2 H), 8,44 - 8,53 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,83 - 7,96 (m, 1 H), 7,44 - 7,55 (m, 1 H), 7,23 - 7,35 (m, 1 H), 5,54 - 5,72 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 1,69 (d, J=7,0 Hz, 3 H)
Ví dụ 161	8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-(triflometyl)thiazol-2-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,32 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,61 (dd, J = 1,4, 9,9 Hz, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 433 ở 3,86 phút.
Ví dụ 296	6-(3,5-diflopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,96 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,55-7,48 (m, 2 H), 7,39 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 5,01 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,32-4,30 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,90 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 2 H), 2,65-2,59 (m, 5 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH$^+$] = 395 ở 2,48 phút.
Ví dụ 297	6-(3-flo-5-metyl-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl] quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,77 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,50-7,47 (m, 3 H), 7,07 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 4,98 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,10-2,02 (m, 1 H), 1,07-1,02 (m, 2 H), 0,89-0,84 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH$^+$] = 392 ở 2,57 phút.
Ví dụ 298	6-(5-etylthiazol-2-yl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,25 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H),

	3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	5,02 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,95 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 1,33 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 393 ở 2,76 phút.
Ví dụ 299	(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,18 (s, 2 H), 8,87 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 5,72-5,66 (m, 1 H), 3,99 (d, J = 4,9 Hz, 6 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 431 ở 3,51 phút.
Ví dụ 300	(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,18 (s, 2 H), 8,59 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 5,70-5,65 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 1,75 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 430 ở 4,14 phút.
Ví dụ 301	(*R*)-8-metoxy-6-(1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-*N*-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,92 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 0,5 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,81-5,72 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 377 ở 2,93 phút.
Ví dụ 326	8-metoxy-N-[(1S)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,05 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,99 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,86 (s, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,81-5,76 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 388

		ở 3,64 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 37) ở 2,21 phút.

Ví dụ 163

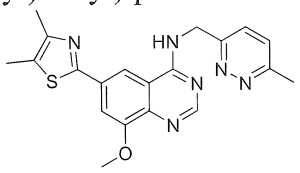
8-metoxy-6-(1-metyl-*1H*-pyrazol-4-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin



Dung dịch chứa 6-bromo-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (Hợp chất trung gian 6) (100 mg, 0,28 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 ml) được bổ sung 1-metyl-4-(tributylstannyl)-*1H*-pyrazol (124 mg, 0,33 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (32 mg, 0,03 mmol). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 80°C trong 18 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được lọc qua Celite®. Bã lọc Celite® được rửa qua bằng etyl axetat (2 × 20 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước kali florua 1 *N* (10 ml), được lọc qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (6,7 mg, 7%).

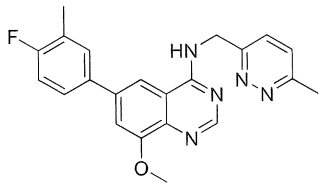
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,83 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,52-7,46 (m, 2 H), 5,03 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 362 ở 2,64 phút.

Hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình giống như được mô tả để điều chế 8-metoxy-6-(1-metyl-*1H*-pyrazol-4-yl)-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin:

Ví dụ số	Tên hóa học Cấu trúc	Dữ liệu phân tích ^{1}H NMR LC-MS
Ví dụ 163a	6-(4,5-dimetylthiazol-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,24 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,02 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 393 ở 3,43 phút.

Ví dụ 164

6-(4-flo-3-metylphenyl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-quinazolin-4-amin

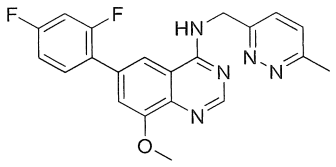
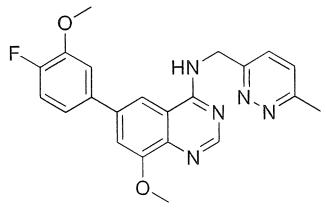


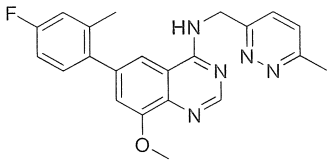
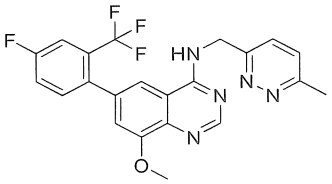
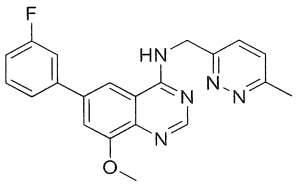
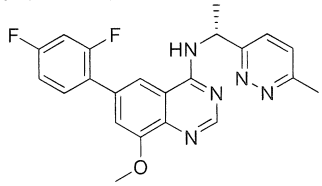
Dung dịch chứa 6-bromo-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (Hợp chất trung gian 6) (70 mg, 0,19 mmol) trong 1,4-dioxan (4,0 ml) được bổ sung axit 4-flo-3-metylphenylboronic (33 mg, 0,21 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (20 mg, 0,02 mmol), kali cacbonat (36 mg, 0,26 mmol) và nước (0,5 ml). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 95°C trong 18 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được lọc qua Celite®. Bã lọc Celite® được rửa qua bằng etyl axetat (2 × 20 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 × 20 ml), được lọc qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (18 mg, 24%).

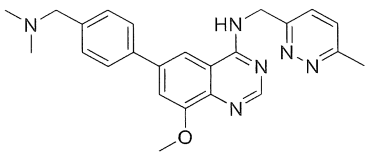
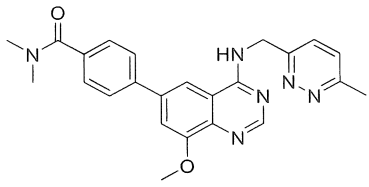
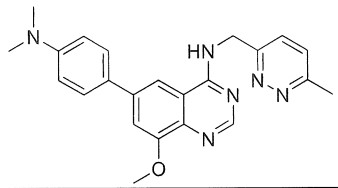
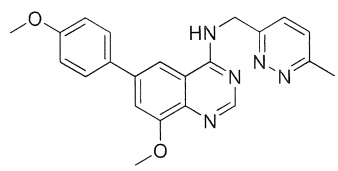
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9,03 (dd, J=5,8, 5,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,15 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=2,0, 7,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,31 (dd, J=9,1, 9,1 Hz, 1H), 5,03 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (d, J=1,8 Hz, 3H).

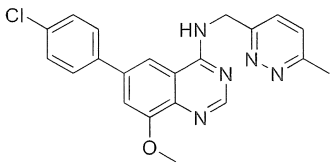
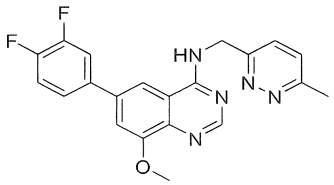
LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 390 ở 3,12 phút.

Các hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình giống như được mô tả để điều chế 6-(4-flo-3-metylphenyl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin:

Ví dụ số	**Tên hóa học Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích ^{1}H NMR LC-MS**
Ví dụ 165	6-(2,4-diflophenyl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,00 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,77-7,70 (m, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,4, 19,7 Hz, 2 H), 7,45-7,41 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,30-7,25 (m, 1 H), 4,99 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 394 ở 3,68 phút.
Ví dụ 166	6-(4-flo-3-metoxyphenyl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,03 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,60-7,49 (m, 3 H), 7,46-7,35 (m, 2 H), 5,04 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 406 ở 2,97 phút.
Ví dụ 167	6-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,91 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,51 (q, J = 8,7 Hz, 2 H),

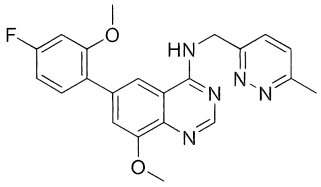
		7,40 (dd, J = 6,1, 8,5 Hz, 1 H), 7,27-7,23 (m, 2 H), 7,19-7,13 (m, 1 H), 4,98 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 390 ở 3,04 phút.
Ví dụ 168	6-(4-flo-2-(triflometyl)phenyl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,91 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,84-7,80 (m, 2 H), 7,73-7,62 (m, 2 H), 7,51 (dd, J = 8,7, 12,1 Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 4,97 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 444 ở 4,23 phút.
Ví dụ 169	6-(3-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,06 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,61-7,55 (m, 3 H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,30-7,24 (m, 1 H), 5,04 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 376 ở 3,68 phút.
Ví dụ 170	6-(2,4-diflophenyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,35 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,77-7,69 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,43-7,35 (m, 2 H), 7,29-7,23 (m, 1 H), 5,69 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 1,66 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 408 ở 4,22 phút.

Ví dụ 171	6-[4-[(dimetylamino)metyl]phenyl]-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin format 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,04 (brs, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,55 (dd, J = 3,5, 5,1 Hz, 2 H), 7,52-7,44 (m, 3 H), 5,02 (s, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,52 (s, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 415 ở 3,24 phút.
Ví dụ 172	4-[8-metoxy-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-6-yl]-*N*,*N*-dimetyl-benzamit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,11 (dd, J = 5,3, 5,3 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,64-7,58 (m, 4 H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,07 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,04 (m, 6 H), 2,64 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 429 ở 2,40 phút.
Ví dụ 173	6-[4-(dimetylamino)phenyl]-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,67 (s, 1 H), 7,58-7,50 (m, 5 H), 7,38-7,32 (m, 2 H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 5,10 (d, J = 4,1 Hz, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 3,03 (s, 6 H), 2,74 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 401 ở 2,78 phút.
Ví dụ 174	8-metoxy-6-(4-metoxyphenyl)-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,01 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,86-7,83 (m, 2 H), 7,57-7,48 (m, 3 H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 5,03 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 388 ở 2,83 phút.
Ví dụ 175	6-(4-clophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,06 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H),

		8,23-8,19 (m, 1 H), 7,95-7,92 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,58-7,55 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,03 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 392 ở 3,18 phút.
Ví dụ 176	6-(3,4-diflophenyl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,04 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,00 (ddd, J = 2,3, 7,8, 12,5 Hz, 1 H), 7,79-7,75 (m, 1 H), 7,65-7,59 (m, 1 H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,02 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 394 ở 3,79 phút.

Ví dụ 176a

6-(4-flo-2-metoxyphenyl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin

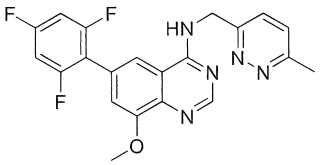
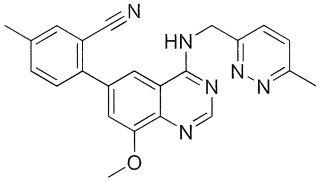


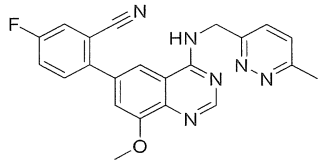
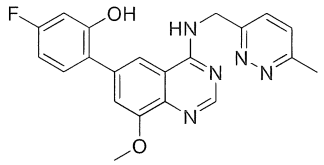
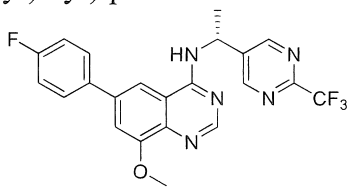
Dung dịch chứa 6-bromo-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (hợp chất trung gian 6) (70 mg, 0,19 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (3,0 ml) được bổ sung axit (4-flo-2-metoxyphenyl)boronic (41 mg, 0,24 mmol), phức hợp [1,1'-*bis*(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) với diclometan (8,2 mg, 0,01 mmol), xesi cacbonat (130 mg, 0,40 mmol) và nước (0,3 ml). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 95°C trong 18 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được lọc qua Celite®. Bã lọc Celite® được rửa qua bằng etyl axetat (2 × 20 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 × 20 ml), được lọc qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và

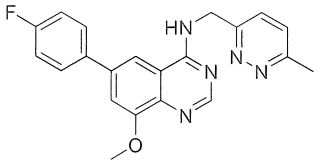
dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (35 mg, 45%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,92 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,54-7,46 (m, 3 H), 7,37 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 2,4, 11,5 Hz, 1 H), 6,97-6,91 (m, 1 H), 4,99 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 406 ở 3,97 phút.

Các hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây được điều chế *thông qua* việc điều chỉnh của quy trình trên đây bắt đầu từ hợp chất trung gian thích hợp được báo cáo trong bảng.

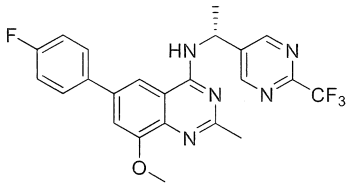
Ví dụ số	**Tên hóa học Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích ^{1}H NMR LC-MS**	**Hợp chất trung gian ban đầu**
Ví dụ 177	8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(2,4,6-triflophenyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,00 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 4,99 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 412 ở 3,66 phút.	Hợp chất trung gian 6
Ví dụ 178	2-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)-5-metylbenzonitril 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,05 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,69 (s, 2 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50-7,47 (m, 2 H), 5,02 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3):	Hợp chất trung gian 6

		[MH+] = 387 ở 3,88 phút	
Ví dụ 179	5-flo-2-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)benzonitril 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,07 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,10-8,05 (m, 2 H), 7,87-7,76 (m, 2 H), 7,55-7,48 (m, 3 H), 5,02 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 401 ở 2,71 phút.	Hợp chất trung gian 6
Ví dụ 180	5-flo-2-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)phenol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,21 (s, 1 H), 8,92 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,54-7,44 (m, 4 H), 6,81-6,76 (m, 2 H), 4,99 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 392 ở 3,27 phút.	Hợp chất trung gian 6
Ví dụ 181	(*R*)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,79 phút, m/z 443,8 [M+2]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,12 (s, 2 H), 8,55 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,14 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,83 - 7,96 (m, 2 H), 7,48 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,35 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 5,50 - 5,60 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 1,69 (d, J=7,0 Hz, 3 H).	Hợp chất trung gian 5
Ví dụ 182	6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin	LCMS (Phương pháp 6): 0,88 phút, 375,9 m/z [M+H]+,	Hợp chất trung gian 6

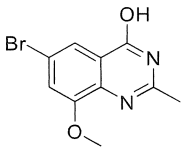
		^{1}H NMR (400 MHz, AXETONITRIL-d3) δ □ppm 8,43 (s, 1 H), 7,66 - 7,84 (m, 3 H), 7,53 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,00 - 7,15 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H).	

Ví dụ 183

***(R)*-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-2-metyl-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5 yl)etyl)quinazolin-4-amin**



Bước 1: Điều chế 6-bromo-8-metoxy-2-metylquinazolin-4-ol

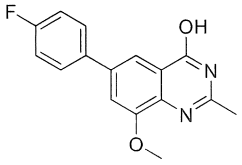


Dung dịch chứa hydrobromua của axit 2-amino-5-bromo-3-metoxybenzoic (0,5 g, 1,53 mmol) (Hợp chất trung gian 1) trong *N,N*-dimetylformamit (5mL) được bổ sung liên tiếp 1-hydroxybenzotriazol hydrat (0,23 g, 1,68 mmol), *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (0,32 g, 1,68 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,29 ml, 1,68 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và dung dịch nước amoni hydroxit 28% (1,5 ml) được bổ sung vào theo từng giọt và phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được cô dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong trietyl orthoaxetat (3,4 ml, 18,36 mmol), axit axetic (0,84 ml, 14,69 mmol) được bổ sung vào

theo từng giọt và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 120°C trong 2 giờ. Sau đó, phản ứng được để nguội và được cô. Cặn thô được nghiền với *iso*-propanol và được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,10 g, 30%).

LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 268/270 ở 3,28 phút.

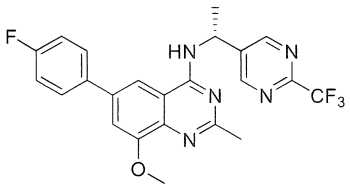
Bước 2: Điều chế 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-2-metylquinazolin-4-ol



Nitơ được sục trong 5 phút qua hỗn hợp gồm 6-bromo-8-metoxy-2-metylquinazolin-4-ol (0,10 g, 0,37 mmol), axit 4-flophenylboronic (57 mg, 0,409 mmol), xesi cacbonat (0,46 g, 1,41 mmol), nước (0,5 ml) trong 1,4-dioxan (2 ml), sau đó, phức hợp [1,1'-*bis*(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (15 mg, 0,0186 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 120°C trong 4 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được pha loãng bằng nước (10 ml) và etyl axetat (10 ml), phản ứng sau đó được lọc và chất rắn gom được được rửa bằng nước (10 ml) và dietyl ete (10 ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám (0,10 g, 94%).

LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 285 ở 3,59 phút.

Bước 3: Điều chế (*R*)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-2-metyl-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin



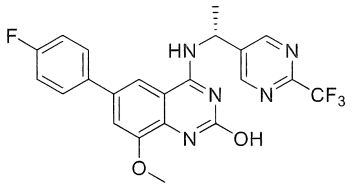
Dung dịch chứa 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-2-metylquinazolin-4-ol (100 mg, 0,35 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 ml) được bổ sung liên tiếp (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (201 mg, 0,39 mmol) và di-

isopropyletylamin (0,31 ml, 1,76 mmol). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 40°C và được khuấy trong 20 phút, (*R*)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etan-1-amin (88 mg, 0,387 mmol) sau đó được bổ sung vào và việc làm nóng được duy trì ở 40°C trong 4 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15,1 mg, 9%).

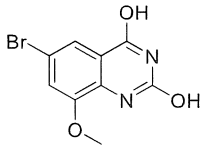
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,22 (s, 2 H), 8,55 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,95 (dd, J = 5,6, 8,6 Hz, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 2 H), 5,73-5,66 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 458 ở 4,97 phút.

Ví dụ 184

***(R)*-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-amino)-quinazolin-2-ol**



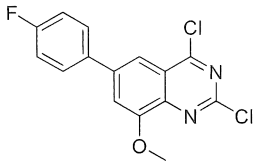
Bước 1: Điều chế 6-bromo-8-metoxyquinazolin-2,4-diol



Hỗn hợp gồm hydrobromua của axit 2-amino-5-bromo-3-metoxybenzoic (Hợp chất trung gian 1) (1,0 g, 3,06 mmol) và ure (1,84 g, 30,58 mmol) được làm nóng đến 170°C trong 18 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được pha loãng bằng nước (50 ml) và được lọc. Chất rắn gom được được rửa bằng nước (20 ml) và dietyl ete (20 ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,7 g, 84%) mà được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 271 ở 3,17 phút.

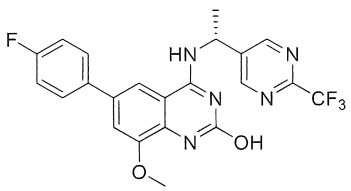
Bước 2: Điều chế 2,4-diclo-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin



Nitơ được sục trong 5 phút qua hỗn hợp gồm 6-bromo-8-metoxyquinazolin-2,4-diol (0,5 g, 1,84 mmol), axit 4-flophenylboronic (284 mg, 2,03 mmol), xesi cacbonat (2,28 g, 7,01 mmol) và nước (2,5 ml) trong 1,4-dioxan (10,0 ml), sau đó, phức hợp [1,1′-*bis*(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (75 mg, 0,09 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 120°C trong 4 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được nạp khô lên trên silicagel và được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0-5% metanol trong diclometan để thu được 160 mg sản phẩm thô. Sản phẩm này (68 mg) được tạo huyền phù trong phospho oxyclorua (1 ml, 10,73 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,026 ml, 0,147 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt, tiếp theo là một giọt *N,N*-dimetylformamit. Sau đó, dung dịch được làm nóng đến 130°C trong 18 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được thấm bằng H_2O (10 ml) và được khuấy trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (44 mg, 65%).

LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 323 ở 5,76 phút.

Bước 3: Điều chế (*R*)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-amino)-quinazolin-2-ol

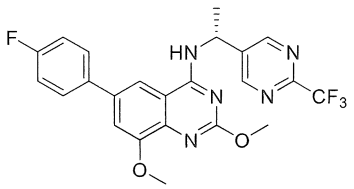


Hỗn hợp gồm 2,4-diclo-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin (44 mg, 0,13 mmol), (*R*)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etan-1-amin (35 mg, 0,13 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,046 ml, 0,27 mmol) trong diclometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, phản ứng được pha loãng bằng H_2O (10 ml) và được chiết bằng diclometan (3 × 30 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được cho đi qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và được cô *trong chân không.* Cặn được hòa tan trong axit axetic (2 ml) và được làm nóng đến 70°C trong 2 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được cô *trong chân không* và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (6,1 mg, 10%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,04 (s, 1 H), 9,15 (s, 2 H), 8,68 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,87-7,82 (m, 2 H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,66-5,60 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 460 ở 4,5 phút.

Ví dụ 185

(R)-6-(4-flophenyl)-2,8-dimetoxy-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin



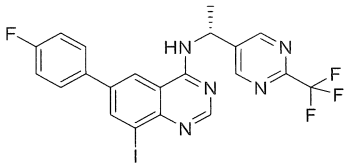
Hỗn hợp gồm 2,4-diclo-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin (143 mg, 0,44 mmol), (*R*)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etan-1-amin (117 mg, 0,44 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,15 ml, 0,89 mmol) trong diclometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, phản ứng được pha loãng bằng H_2O (10 ml) và được chiết bằng diclometan (3 × 30 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được cho đi qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và được cô *trong chân không.* Cặn được hòa tan trong metanol (2 ml) và natri metoxit (25% trong metanol) (0,13 ml, 0,58 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được làm nóng đến 80°C trong 2 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng

được cô *trong chân không* và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (3,5 mg, 3,2%).

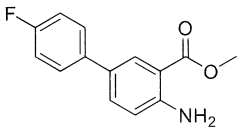
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,17 (s, 2 H), 8,68 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,93-7,88 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,61 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 474 ở 3,87 phút.

Ví dụ 186

***(R)*-6-(4-flophenyl)-8-iodo-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-quinazolin-4-amin**



Bước 1: Điều chế metyl 4-amino-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat

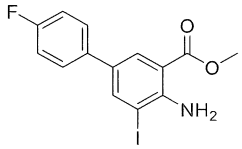


Nitơ được sục trong 5 phút qua hỗn hợp gồm metyl 2-amino-5-bromobenzoat (2,00 g, 8,69 mmol), pinacol este của axit 4-flophenylboronic (2,90 g, 12,04 mmol), trikali phosphat (3,69 g, 17,39 mmol), nước (3,5 ml) trong *N,N*-dimetylformamit (10,5 ml), sau đó, phức hợp [1,1′-*bis*(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (710 mg, 0,87 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 100°C trong 1,25 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được pha loãng bằng nước (100 ml) và dietyl ete (100 ml) và pha hữu cơ được tách ra. Pha nước được chiết thêm bằng dietyl ete (100 ml) và sau đó, bằng etyl axetat (100 ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước (100 ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ *trong chân không.* Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 5–35%

etyl axetat trong xyclohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (2,08 g, 97%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,50-7,44 (m, 3 H), 7,08 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 2 H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,78 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H).

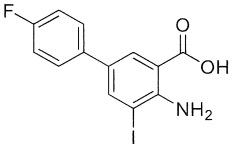
Bước 2: Điều chế metyl 4-amino-4'-flo-5-iodo-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat



Dung dịch chứa metyl 4-amino-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat (2,08 g, 8,48 mmol) trong diclometan (25 ml) được bổ sung *bis*(pyridin)iodoni tetrafloborat (4,73 g, 12,72 mmol) và TFA (2,1 ml, 27,42 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Phân tích HPLC cho thấy mức độ chuyển hóa 70% và *bis*(pyridin)iodoni tetrafloborat thêm nữa (1,25 g, 3,36 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được duy trì trong 2,5 giờ nữa. Phản ứng được pha loãng bằng diclometan (25 ml) và được xử lý cẩn thận bằng dung dịch chứa $NaHCO_3$ (7 g, 83 mmol) trong nước (100 ml). Lớp nước được gom lại và được chiết tiếp bằng diclometan (2 × 25 ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch nước natri thiosulphat 8% (100 ml), được lọc qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 0–25% etyl axetat trong xyclohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (2,71 g, 86%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10-8,07 (m, 1 H), 8,04-8,00 (m, 1 H), 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,09 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 2 H), 6,48-6,37 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H).

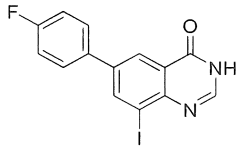
Bước 3: Điều chế axit 4-amino-4'-flo-5-iodo-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic



Dung dịch chứa metyl 4-amino-4'-flo-5-iodo-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat (2,59 g, 6,98 mmol) trong 1,4-dioxan (25 ml) và nước (5 ml) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (1,75 g, 41,87 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước (100 ml) và dietyl ete (100 ml) và được tách ra. Pha nước được axit hóa bằng HCl 1N (45 ml) đến độ pH = 1 và được chiết bằng diclometan (3 × 50 ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, được lọc qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (2,39 g, 96%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 13,17 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 5,4, 8,5 Hz, 2 H), 7,27 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 6,84 (s, 2 H).

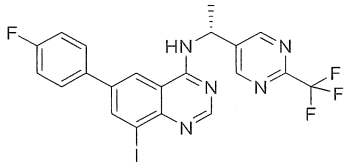
Bước 4: Điều chế 6-(4-flophenyl)-8-iodoquinazolin-4(*3H*)-on



Dung dịch chứa axit 4-amino-4'-flo-5-iodo-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic (2,39 g, 6,69 mmol) trong formamit (4 ml) được làm nóng đến 130°C trong 16 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được pha loãng bằng nước (20 ml) và được khuấy trong 20 phút trước khi lọc. Chất rắn được rửa bằng nước (3 × 5 ml) sau đó, bằng MeOH 10% trong dietyl ete (3 × 5 ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (2,14 g, 87%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,57 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,89 (dd, J = 5,6, 7,8 Hz, 2 H), 7,38 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 2 H).

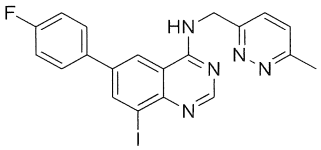
Bước 5: Điều chế (*R*)-6-(4-flophenyl)-8-iodo-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin



Dung dịch chứa 6-(4-flophenyl)-8-iodoquinazolin-4-(*3H*)-on (1,14 g, 3,11 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10 ml) được bổ sung liên tiếp (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (2,03 g, 1,25 mmol) và di-*iso*propyletylamin (2,7 ml, 15,57 mmol). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 45°C trong một giờ sau đó (*R*)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etan-1-amin hydroclorua (0,96 g, 4,2 mmol) được bổ sung vào và việc làm nóng được duy trì ở 45°C trong 2 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (75 ml) và nước (175 ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 × 20 ml), được cho đi qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không.* Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 0–15% etyl axetat trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (1,27 g, 75%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,18 (s, 2 H), 8,88 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,95-7,90 (m, 2 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,73-5,67 (m, 1 H), 1,75 (d, J = 7,2 Hz, 3 H).

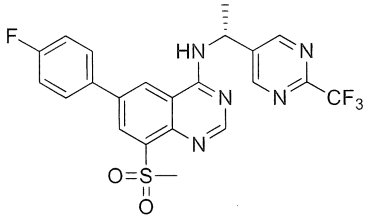
Hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây được điều chế *thông qua* việc điều chỉnh quy trình trên đây bằng cách sử dụng amin thích hợp.

Ví dụ số	**Tên hóa học** **Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích** **^{1}H NMR** **LC-MS**
Ví dụ 187	6-(4-flophenyl)-8-iodo-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,96 phút, m/z 472,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,26 (br t, J = 5,62 Hz, 1 H), 8,64 (s, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 7,88 (br dd, J = 8,60, 5,51 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,34 (br t, J =

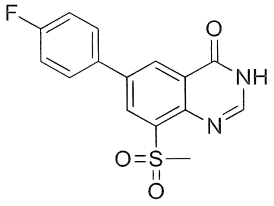
		8,71 Hz, 2 H), 5,02 (br d, J = 5,29 Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H).

Ví dụ 188

(*R*)-6-(4-flophenyl)-8-(metylsulfonyl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin



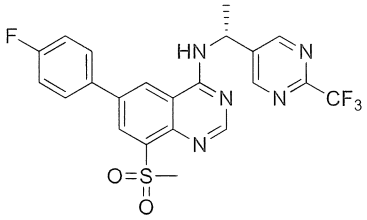
Bước 1: Điều chế 6-(4-flophenyl)-8-(metylsulfonyl)quinazolin-4(3H)-on



Dung dịch chứa 6-(4-flophenyl)-8-iodoquinazolin-4-(3H)-on (200 mg, 0,546 mmol) trong DMSO khô (1,5 ml), được bổ sung natri metansulfinat (67 mg, 0,655 mmol) tiếp theo bổ sung đồng(I) iodua (10,40 mg, 0,055 mmol) và *L*-prolin (13 mg, 0,109 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 110°C và được khuấy trong 18 giờ. Lần bổ sung thứ hai của tất cả các chất phản ứng dẫn đến tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống RT và được nạp lên trên cột. Tinh chế bằng sắc ký nhanh RP (Biotage Isolera, cột C8 40 g, gradien rửa giải từ 0 đến 80% B trong A; A: nước/MeCN 95:5 + 0,1% HCOOH, B: MeCN/nước 95:5 + 0,1% HCOOH) thu được hợp chất nêu ở đề mục (52 mg, 0,163 mmol, 30%) dưới dạng bột màu trắng.

LCMS (Phương pháp 5): 0,81 phút, 319 [M+H]+.

Bước 2: Điều chế (*R*)-6-(4-flophenyl)-8-(metylsulfonyl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin



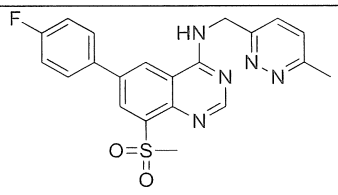
Huyền phù chứa 6-(4-flophenyl)-8-(metylsulfonyl)quinazolin-4(3H)-on (52 mg, 0,163 mmol) trong DMF (1 ml) được bổ sung (7-azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (94 mg, 0,180 mmol) và di-*iso*propyletylamin (0,086 ml, 0,490 mmol), tiếp theo sau 10 phút bổ sung (*R*)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etan-1-amin HCl (56 mg, 0,245 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở RT trong 16 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh RP (Biotage Isolera, cột Ultra SNAP 30g, građien rửa giải từ 0 đến 90% B trong A; A: nước/MeCN 95:5 + 0,1% HCOOH, B: MeCN/nước 95:5 + 0,1% HCOOH) thu được hợp chất không tinh khiết nêu ở đề mục. Lần tinh chế thứ hai bằng sắc ký nhanh (Biotage Isolera, cột KP-NH 28g, građien rửa giải từ 5% đến 100% EtOAc trong heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 0,041 mmol, hiệu suất 25%) dưới dạng bột màu vàng nhợt.

LCMS (Phương pháp 5): 1,14 phút, 492 [M+H]+.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,16 (s, 2 H), 9,04 (br d, J = 6,61 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 8,60, 5,29 Hz, 2 H), 7,41 (t, J = 8,82 Hz, 2 H), 5,60 - 5,70 (m, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 1,72 (d, J = 7,28 Hz, 3 H).

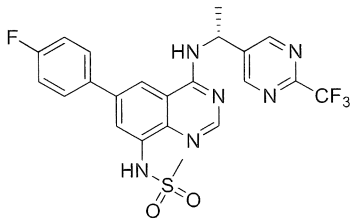
Hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây được điều chế *thông qua* việc điều chỉnh quy trình trên đây bằng cách sử dụng amin thích hợp.

Ví dụ số	**Tên hóa học** **Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích** **^{1}H NMR** **LC-MS**
Ví dụ 189	6-(4-flophenyl)-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-8-(metylsulfonyl)quinazolin-4-amin	LCMS (Phương pháp 5): 0,82 phút, m/z 424,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,48 (br t, J = 5,18 Hz, 1 H), 8,92 - 9,01 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 1,54 Hz, 1 H), 7,88 (br dd, J =

		8,49, 5,40 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,33 - 7,50 (m, 2 H), 5,04 (br d, J = 4,41 Hz, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H).

Ví dụ 190

(*R*)-*N*-(6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)-quinazolin-8-yl)metansulfonamit

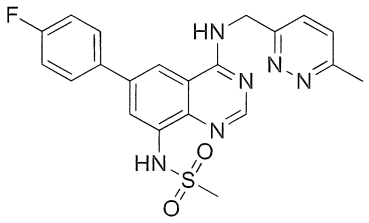


Dung dịch chứa (*R*)-6-(4-flophenyl)-8-iodo-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (60 mg, 0,111 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 ml) được bổ sung metansulfonamit (14 mg, 0,145 mmol), đồng(I) iodua (2,119 mg, 0,011 mmol), *L*-prolin (2,56 mg, 0,022 mmol) và kali cacbonat (46 mg, 0,334 mmol). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 150°C trong 6 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng DCM và nước được bổ sung vào. Hai pha được tách ra, lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 10 ml) và pha hữu cơ kết hợp được lọc qua ống PhaseSeparator. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh RP (Biotage Isolera, cột Ultra SNAP 30g, gradien rửa giải từ 5% đến 100% B trong A; A: nước/MeCN 95:5 + 0,1% HCOOH, B: MeCN/nước 95:5 + 0,1% HCOOH) thu được hợp chất nêu ở đề mục (9 mg, 0,018 mmol, hiệu suất 16%) dưới dạng bột màu be nhợt.

LCMS (Phương pháp 5): 1,17 phút, 507 [M+H]+.

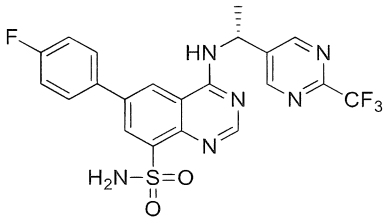
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,14 (s, 3 H), 8,71 - 8,86 (m, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,36 (br s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,81 (br dd, J = 8,16, 5,73 Hz, 2 H), 7,37 (br t, J = 8,71 Hz, 2 H), 5,66 (br s, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 1,71 (br d, J = 7,06 Hz, 3 H).

Hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây được điều chế *thông qua* việc điều chỉnh quy trình trên đây.

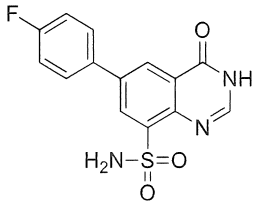
Ví dụ số	Tên hóa học Cấu trúc	Dữ liệu phân tích ^{1}H NMR LC-MS
Ví dụ 191	*N*-(6-(4-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl)metansulfonamit 	LCMS (Phương pháp 5): 0,79 phút, m/z 439,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,21 (br s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,33 (br s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,80 (br dd, J = 8,27, 5,62 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,36 (br t, J = 8,82 Hz, 2 H), 5,01 (br d, J = 5,07 Hz, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H).

Ví dụ 192

(*R*)-6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)-quinazolin-8-sulfonamit



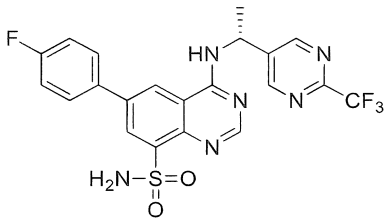
Bước 1: Điều chế 6-(4-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-sulfonamit



Huyền phù chứa 6-(4-flophenyl)-8-(metylsulfonyl)quinazolin-4(3H)-on (167 mg, 0,525 mmol) trong THF khô (2 ml), được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được bổ sung lithi diisopropylamit 2,0 M trong THF, heptan etylbenzen (1,049 ml, 2,099 mmol). Phản

ứng được làm ấm đến RT và được khuấy trong 30 phút cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Tributylboran 1,0 M trong THF (2,62 ml, 2,62 mmol) được bổ sung vào dung dịch màu cam thu được và phản ứng được làm nóng đến 64°C và được khuấy trong 12 giờ. Dung dịch chứa axit (aminooxy)sulfonic (208 mg, 1,836 mmol) và kali axetat (232 mg, 2,361 mmol) trong nước (2 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 6 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được thấm bằng DMF và được tinh chế bằng sắc ký nhanh RP (Biotage Isolera, cột Ultra SNAP C18 60g, građien rửa giải từ 0 đến 80% B trong A; A: nước/MeCN 95:5 + 0,1% HCOOH, B: MeCN/nước 95:5 + 0,1% HCOOH). Hỗn hợp không thể tách được của hợp chất nêu ở đề mục và nguyên liệu ban đầu được tách ra và được sử dụng như vậy ở bước tiếp theo.

Bước 2: Điều chế (*R*)-6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-sulfonamit



Huyền phù chứa 6-(4-flophenyl)-4-hydroxyquinazolin-8-sulfonamit thô (40 mg, 0,125 mmol) trong DMF (1,5 ml) được bổ sung (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (78 mg, 0,150 mmol) và di-*iso*propyletylamin (0,066 ml, 0,376 mmol), tiếp theo sau 5 phút bổ sung (*R*)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etan-1-amin (36 mg, 0,188 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở RT trong 12 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng DCM và được làm ngừng bằng nước. Hai pha được tách ra và lớp nước được chiết một lần bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được lọc qua ống PhaseSeparator và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (Biotage Isolera, cột Ultra SNAP 25g, građien rửa giải từ 5% đến 100% EtOAc trong heptan) thu được hợp chất không tinh khiết nêu ở đề

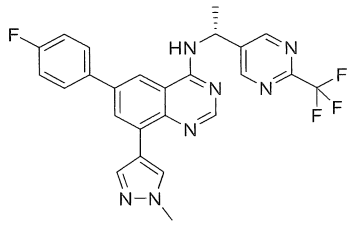
mục. Tinh chế lần thứ hai bằng sắc ký nhanh (Biotage Isolera, cột SNAP NH 28g, građien rửa giải từ 5% đến 100% EtOAc trong heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (4 mg, 8,12 µmol, hiệu suất 6,48%) dưới dạng bột màu trắng.

LCMS (Phương pháp 5): 1,08 phút, 493 [M+H]+.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,15 (s, 2 H), 9,01 (br s, 1 H), 8,88 (br d, J = 1,98 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,42 - 8,49 (m, 1 H), 7,81 - 7,96 (m, 2 H), 7,40 (br t, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,21 (br s, 2 H), 5,67 (br d, J = 6,84 Hz, 1 H), 1,72 (d, J = 7,06 Hz, 3 H).

Ví dụ 193

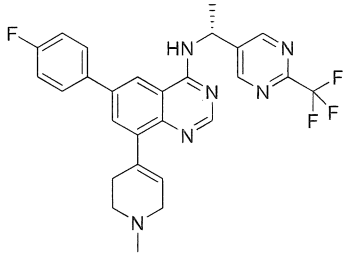
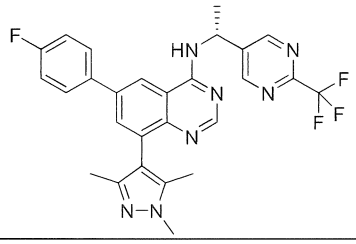
(*R*)-6-(4-flophenyl)-8-(1-metyl-*1H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)-pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

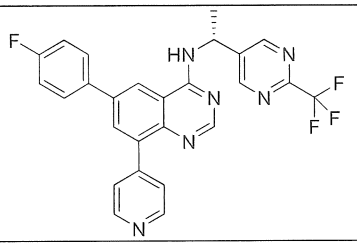
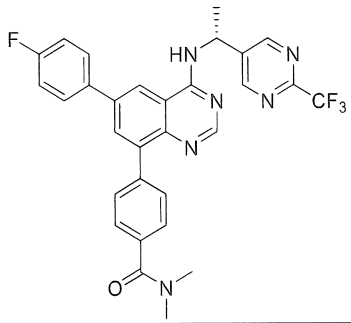


Nitơ được sục trong 15 phút qua hỗn hợp gồm (*R*)-6-(4-flophenyl)-8-iodo-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (100 mg, 0,18 mmol), pinacol este của axit 1-metylpyrazol-4-boronic (52 mg, 0,25 mmol), xesi florua (85 mg, 0,56 mmol), nước (0,5 ml) trong *N,N*-dimetylformamit (2,0 ml), sau đó, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (21 mg, 0,02 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 95°C trong 16 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được pha loãng bằng nước (6 ml) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 3 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được lọc qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không.* Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (63 mg, 69%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,24 (s, 2 H), 8,76 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,59-8,54 (m, 2 H), 8,39 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,03 (dd, J = 5,4, 8,7 Hz, 2 H), 7,45 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,80-5,71 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 1,80 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 494 ở 5,1 phút.

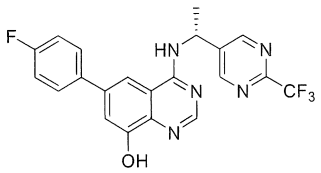
Các hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình giống như được mô tả để điều chế (*R*)-6-(4-flophenyl)-8-(1-metyl-*1H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin:

Ví dụ số	**Tên hóa học** **Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích** **^{1}H NMR** **LC-MS**
Ví dụ 194	(*R*)-6-(4-flophenyl)-8-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,22 (s, 2 H), 8,74 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,62 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 5,6, 8,6 Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,77-5,68 (m, 1 H), 3,12-3,05 (m, 2 H), 2,81-2,74 (m, 2 H), 2,67-2,59 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 509 ở 3,17 phút.
Ví dụ 195	(*R*)-6-(4-flophenyl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-8-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,12 (s, 2 H), 8,67 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,88-7,80 (m, 3 H), 7,31 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,65-5,57 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 522 ở 3,77 phút.
Ví dụ 196	(*R*)-6-(4-flophenyl)-8-(pyridin-4-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,21 (s, 2 H), 8,87 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,04-7,99 (m, 2 H),

		7,78-7,75 (m, 2 H), 7,42 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,76-5,69 (m, 1 H), 1,78 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 491 ở 3,9 phút.
Ví dụ 197	(*R*)-4-(6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)-*N*,*N*-dimetylbenzamit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,22-9,18 (m, 5 H), 8,91 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,07-8,02 (m, 2 H), 7,43 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,75-5,69 (m, 1 H), 1,78 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 561 ở 4,09 phút.

Ví dụ 198

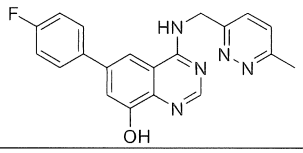
(*R*)-6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)-quinazolin-8-ol



Dung dịch chứa 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[(1*R*)-1-[2-(triflometyl)-pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin (490 mg, 1,11 mmol) trong clorofom (8 ml) ở 0°C được bổ sung theo từng giọt bo tribromit (0,32 ml, 3,32 mmol). Sau đó, phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được làm nóng đến 65°C trong 18 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được làm nguội trong bể nước đá và được làm ngừng bằng metanol (2 ml). Dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat (50 ml) và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50 ml). Sau đó, lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 20 ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, được cho đi qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xám (416 mg, 88%).

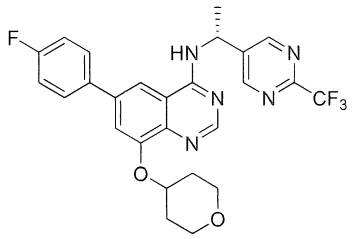
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,18 (s, 2 H), 8,65 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,86 (dd, J = 5,5, 8,7 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,71-5,67 (m, 1 H), 1,75 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). OH không quan sát được.

Các hợp chất sau được điều chế *thông qua* việc điều chỉnh quy trình trên đây bắt đầu từ chất được báo cáo trong bảng.

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích LC-MS**	**Chất**
Ví dụ 199	6-(4-flophenyl)-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-8-ol 	LCMS: 0,51 phút, 362,1 [M+H]+, Phương pháp 5 phương pháp 2 phút.	**Ví dụ 182**

Ví dụ 200

(*R*)-6-(4-flophenyl)-8-((tetrahydro-*2H*-pyran-4-yl)oxy)-*N*-(1-(2-(triflometyl) pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

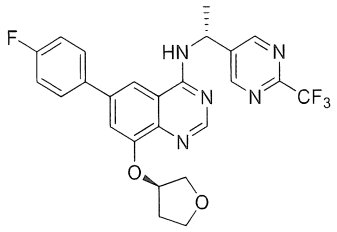


Nitơ được sục trong 5 phút qua hỗn hợp gồm (*R*)-6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-ol (40 mg, 0,01 mmol), tetrahydro-4-pyranol (10 mg, 0,102 mmol) và xyanometyltributylphosphoran (1 M trong toluen, 0,14 ml, 0,14 mmol) trong toluen (3,0 ml). Hỗn hợp này được làm nóng đến 100°C trong 72 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ *trong chân không.* Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,18 (s, 2 H), 8,64 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,71-5,66 (m, 1 H) 5,02-4,94 (m, 1 H), 3,96-3,88 (m, 2 H), 3,51 (dd, J = 9,7, 9,7 Hz, 2 H), 2,07-2,00 (m, 2 H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 5 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 514 ở 3,79 phút.

Ví dụ 201

6-(4-flophenyl)-8-{[(3R)-oxolan-3-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)-pyrimidin-5-yl]etyl}quinazolin-4-amin

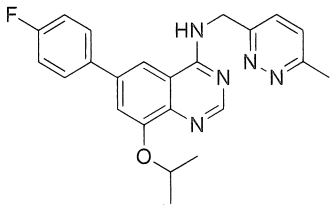
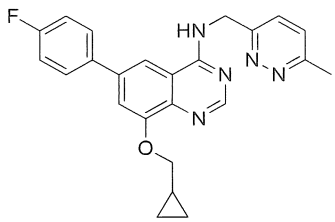


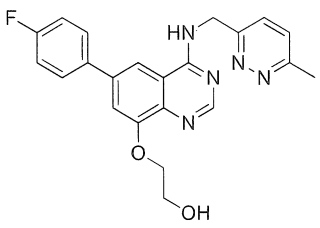
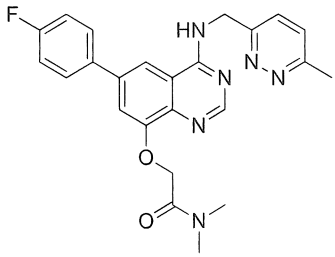
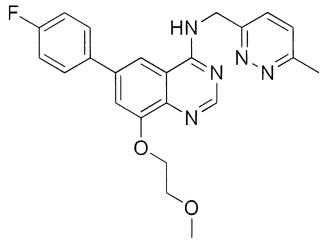
Kali cacbonat (47,7 mg, 0,345 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (R)-6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-ol (64,4 mg, 0,150 mmol) và (S)-tetrahydrofuran-3-yl 4-metylbenzensulfonat (41,8 mg, 0,172 mmol) trong DMF (thể tích: 3 ml). Tiếp tục khuấy tiếp ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để mát xuống rt, sau đó, nó được làm ngừng bằng cách bổ sung axit formic (0,017 ml, 0,450 mmol). Tinh chế bằng sắc ký RP (Biotage Isolera, cột C18 30 g, građien rửa giải từ 100:0 đến 50:50 A/B, A: nước/axetonitril 95:5 + 0,1% HCOOH, B: axetonitril:nước 95:5 +0,1% HCOOH) sau đó, sắc ký DP (Biotage Isolera, cột NH 11 g, građien rửa giải từ 0 đến 40% etyl axetat trong diclometan) thu được 6-(4-flophenyl)-8-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-N-((R)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (8,3 mg, 0,017 mmol, hiệu suất 11,08%) dưới dạng bột màu trắng.

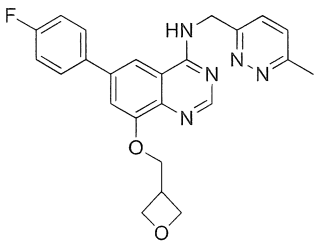
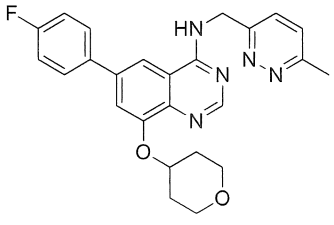
LCMS (Phương pháp 5): Phương pháp 5 0,74 phút, 500,0 [M+H]+, phương pháp CSH 2 phút.

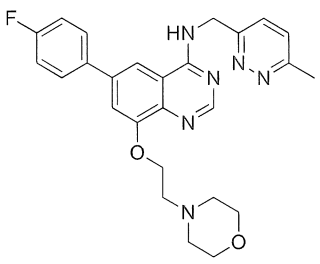
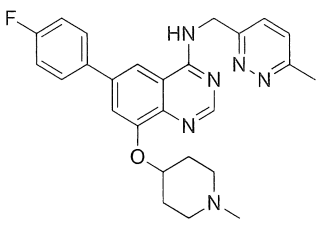
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,16 (s, 2 H), 8,61 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,21 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,84 - 8,01 (m, 2 H), 7,51 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,38 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 5,67 (t, J=7,0 Hz, 1 H), 5,35 - 5,50 (m, 1 H), 3,85 - 4,04 (m, 3 H), 3,79 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 2,19 - 2,37 (m, 1 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 1,72 (d, J=7,0 Hz, 3 H).

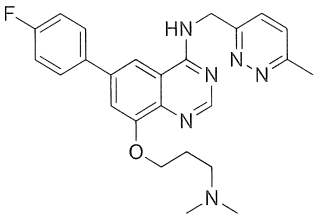
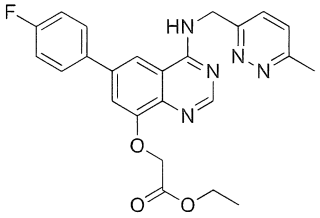
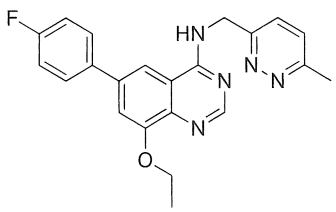
Các hợp chất sau được điều chế thông qua việc điều chỉnh quy trình trên đây bắt đầu từ chất được báo cáo trong bảng.

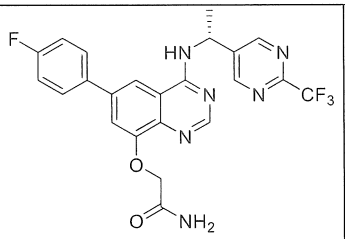
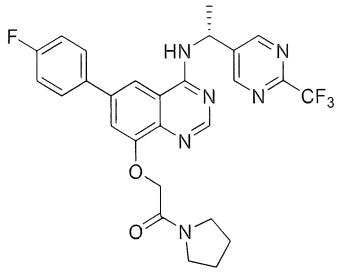
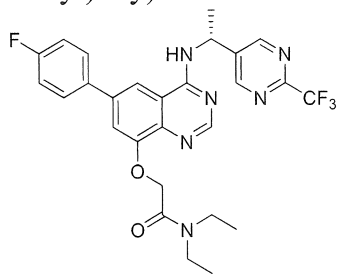
Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích** **^{1}H NMR** **LC-MS**	**Các chất phản ứng**
Ví dụ 202	6-(4-flophenyl)-8-isopropoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 7): 2,50 phút, [M+H]+ 404,5 ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 8,78 (s, 1 H) 7,69 (br s, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 2 H) 7,50 - 7,57 (m, 2 H) 7,40 (d, *J*=8,62 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=1,10 Hz, 1 H) 7,19 (t, *J*=8,71 Hz, 2 H) 5,11 (d, *J*=4,22 Hz, 2 H) 4,91 (spt, *J*=6,10 Hz, 1 H) 2,77 (s, 3 H) 1,56 (d, *J*=6,05 Hz, 6 H)	Ví dụ 199, isopropyl iodua, Cs_2CO_3, NaI
Ví dụ 203	8-(xyclopropylmetoxy)-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 7): 2,89 phút, [M+H]+ 416,4 ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 8,80 (s, 1 H) 7,70 (br s, 1 H) 7,59 - 7,67 (m, 2 H) 7,55 - 7,58 (m, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,29 - 7,31 (m, 1 H) 7,20 (t, *J*=8,62 Hz, 2 H) 5,12 (d, *J*=4,22 Hz, 2 H) 4,11 (d, *J*=6,97 Hz, 2 H) 2,77	Ví dụ 199, (Bromometyl)xyclopropan, Cs_2CO_3, NaI

		(s, 3 H) 2,24 - 2,34 (m, 1 H) 1,47 - 1,55 (m, 1 H) 0,69 - 0,81 (m, 2 H) 0,41 - 0,53 (m, 2 H)	
Ví dụ 204	2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyetanol 	LCMS (Phương pháp 7): 2,24 phút, [M+H]+ 406,4 ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 8,57 (s, 1 H) 8,00 - 8,22 (m, 1 H) 7,49 - 7,63 (m, 4 H) 7,36 - 7,47 (m, 2 H) 7,16 (t, *J*=8,62 Hz, 2 H) 5,10 (d, *J*=4,58 Hz, 2 H) 4,27 - 4,40 (m, 2 H) 4,00 - 4,13 (m, 2 H) 3,52 (br s, 1 H) 2,78 (s, 3 H)	Ví dụ 199, 2-bromoetyl benzoat, Cs_2CO_3, NaI
Ví dụ 205	2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxy-N,N-dimetyl-axetamit 	LCMS (Phương pháp 7): 3,22 phút, [M+H]+ 447,2 ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,99 - 9,14 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H) 7,81 - 7,93 (m, 2 H) 7,45 - 7,60 (m, 3 H) 7,32 - 7,45 (m, 2 H) 5,77 (s, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 5,03 (d, *J*=5,69 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 2,87 (s, 4 H) 2,59 (s, 3 H)	Ví dụ 199, 2-Cl-dimetylaxetamit, Cs_2CO_3
Ví dụ 206	6-(4-flophenyl)-8-(2-metoxyetoxy)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 7): 2,42 phút, [M+H]+ 420,1 ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,73 (s, 1 H), 7,71 - 7,86 (m, 1 H), 7,52 - 7,64 (m, 3 H), 7,50 – 7,54 (m, 1 H), 7,38 – 7,42 (m, 2 H), 7,11 - 7,27 (m, 2 H), 5,11 (d, J=3,12 Hz, 2 H), 4,44	Ví dụ 199, 2-metoxybromoetan Cs_2CO_3

		(t, J=5,04 Hz, 2 H), 3,97 (t, J=5,04 Hz, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H)	
Ví dụ 207	6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(oxetan-3-ylmetoxy)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 7): 2,47 phút, [M+H]+ 432,3 ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,75 (s, 1 H), 7,70 - 7,78 (m, 1 H), 7,56 - 7,67 (m, 3 H), 7,50 – 7,54 (m, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H), 7,36 (d, J=1,28 Hz, 1 H), 7,15 - 7,27 (m, 2 H), 5,11 (d, J=4,40 Hz, 2 H), 5,02 (t, J=6,51 Hz, 2 H), 4,63 (t, J=5,96 Hz, 2 H), 4,56 (d, J=7,34 Hz, 2 H), 3,61 - 3,79 (m, 1 H), 2,77 (s, 3 H)3,61 - 3,83 (m, 1 H) 2,77 (s, 3 H)	Ví dụ 199, 3-iodometyloxetan, Cs_2CO_3
Ví dụ 208	6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-tetrahydropyran-4-yloxy-quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 7): 2,50 phút, [M+H]+ 446,5 ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 8,79 (s, 1 H) 7,68 - 7,78 (m, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 3 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 7,33 - 7,46 (m, 2 H) 7,12 - 7,26 (m, 2 H) 5,12 (d, *J*=4,31 Hz, 2 H) 4,75 - 4,93 (m, 1 H) 4,05 - 4,21 (m, 2 H) 3,62 (ddd, *J*=11,85, 9,51, 2,66 Hz, 2 H) 2,77 (s, 3 H) 2,14 - 2,27 (m, 2 H) 1,99 - 2,14 (m, 2 H)	Ví dụ 199, 4-mesyloxytetrahydropyran, Cs_2CO_3

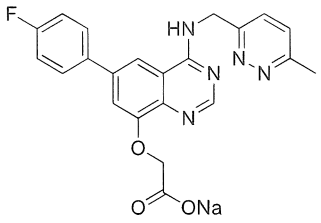
Ví dụ 209	6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(2-morpholinoetoxy)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 7): 2,25 phút, [M+H]+ 475,1 ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 8,62 (s, 1 H) 8,11 (br s, 1 H) 7,45 - 7,61 (m, 4 H) 7,40 (d, *J*=8,62 Hz, 1 H) 7,25 - 7,28 (m, 1 H) 7,12 (t, *J*=8,71 Hz, 2 H) 5,08 (d, *J*=4,22 Hz, 2 H) 4,36 (t, *J*=6,05 Hz, 2 H) 3,72 - 3,83 (m, 4 H) 3,01 (t, *J*=6,05 Hz, 2 H) 2,73 (s, 3 H) 2,57 - 2,70 (m, 4 H)	Ví dụ 199, N-(2-cloetyl) morpholin, Cs_2CO_3
Ví dụ 210	6-(4-flophenyl)-8-[(1-metyl-4-piperidyl)oxy]-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 7): 1,97 phút, [M+H]+ 459,1 ^{1}H NMR (300 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,48 (s, 1 H), 8,37 (br s, 1 H), 8,04 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 7,73 - 7,81 (m, 2 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,64 (d, J=1,28 Hz, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,22 (t, J=8,71 Hz, 2 H), 5,05 – 5,17 (m, 3 H), 3,60 - 3,74 (m, 2 H), 3,34 - 3,39 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,27 (br s, 4 H)	Ví dụ 199, 4-clo-1-metylpiperidin, Cs_2CO_3, NaI
Ví dụ 211	8-[3-(dimetylamino)propoxy]-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin	LCMS (Phương pháp 7): 2,30 phút, [M+H]+ 447,1 NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,71 (s, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 1 H), 7,51 - 7,62 (m, 4 H), 7,40 (d, J=8,62 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=1,47 Hz, 1 H),	Ví dụ 199, 3-clo-N,N-dimetyl aminopropan HCl, Cs_2CO_3, NaI

		7,12 - 7,21 (m, 2 H), 5,10 (d, J=4,03 Hz, 2 H), 4,33 (t, J=6,88 Hz, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 2,66 (t, J=6,97 Hz, 2 H), 2,27 – 2,36 (m, 8 H)	
Ví dụ 212	etyl 2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyaxetat 	LCMS (Phương pháp 7): 2,69 phút, [M+H]+ 448,4 Se1 6 phút ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,69 (s, 1 H), 7,85 (br s, 1 H), 7,50 - 7,61 (m, 4 H), 7,37 - 7,47 (m, 1 H), 7,24 (d, J=0,92 Hz, 1 H), 7,17 (t, J=8,62 Hz, 2 H), 5,10 (d, J=4,03 Hz, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 4,30 (q, J=7,15 Hz, 2 H), 2,77 (s, 3 H), 1,29 (t, J=7,15 Hz, 3 H)	Ví dụ 199, Etyl 2-cloaxetat Cs_2CO_3
Ví dụ 213	8-etoxy-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 7): 2,43 phút, [M+H]+390,5 ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 8,75 (s, 1 H) 7,75 (br s, 1 H) 7,50 - 7,64 (m, 4 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 7,11 - 7,27 (m, 2 H) 5,11 (d, *J*=4,40 Hz, 2 H) 4,35 (q, *J*=6,97 Hz, 2 H) 2,77 (s, 3 H) 1,65 (t, *J*=4,30 Hz, 3 H)	Ví dụ 199, Etyl iodua, Cs_2CO_3
Ví dụ 310	R)-2-((6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)oxy)axetamit	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,21 (s, 2 H), 8,74 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,98-7,93 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,54 (s,	Ví dụ 198, Bromoaxetamit, K_2CO_3

		1 H), 7,44 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,73 (dd, J = 6,4, 6,4 Hz, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 487,4 ở 4,54 phút.	
Ví dụ 311	(*R*)-2-((6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)oxy)-1-(pyrolidin-1-yl)etan-1-on 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,18 (s, 2 H), 8,70 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,91-7,86 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,72-5,67 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,56 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 2 H), 1,93-1,73 (m, 6 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 541,5 ở 4,8 phút.	Ví dụ 198, 1-(cloaxetyl)pyrolidin, K_2CO_3
Ví dụ 312	(*R*)-*N*,*N*-dietyl-2-((6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)oxy)axetamit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,18 (s, 2 H), 8,64 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,89-7,85 (m, 2 H), 7,48 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,72-5,66 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 3,42 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,32-3,26 (m, 2 H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,17 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 3 H), 1,04 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 543,5 ở 4,8 phút.	Ví dụ 198, 2-clo-*N*,*N*-dietylaxetamit, K_2CO_3

Ví dụ 214

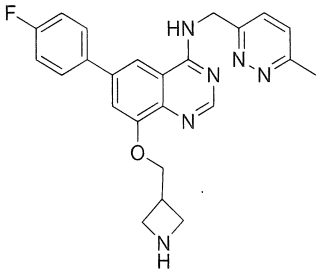
Muối natri của axit 2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl-amino]quinazolin-8-yl]oxyaxetic,



NaOH (10,5 mg, 0,26 mmol) được bổ sung vào etyl 2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyaxetat (117 mg, 0,26 mmol) (ví dụ 211) trong MeOH (2,2 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 3 ngày sau đó, được pha loãng bằng dietyl ete và được lọc để để lại muối natri của axit 2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyaxetic (87 mg, hiệu suất 75%) dưới dạng bột màu trắng.

Ví dụ 215

8-(azetidin-3-ylmetoxy)-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin



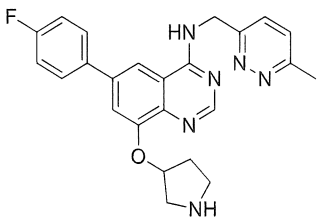
Xesi cacbonat (360 mg, 1,1 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm ví dụ 186A (200 mg, 0,55 mmol) và N-Boc-3-(Iodometyl)azetidin (247 mg, 0,72 mmol) trong DMF (thể tích: 3 ml). Tiếp tục khuấy ở 25°C trong 48 giờ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký. Hợp chất trung gian amin được bảo vệ bởi Boc (150 mg, 0,28 mmol) được xử lý bằng HCl 8N trong MeOH ở RT trong 3 ngày để để lại 8-(azetidin-3-ylmetoxy)-6-(4-

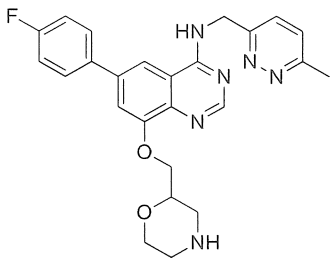
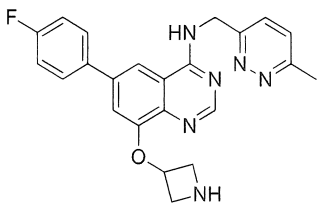
flophenyl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (122 mg, hiệu suất 87%) dưới dạng bột màu trắng.

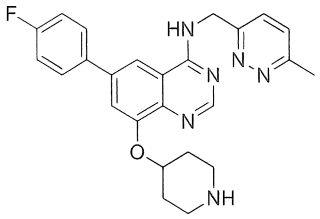
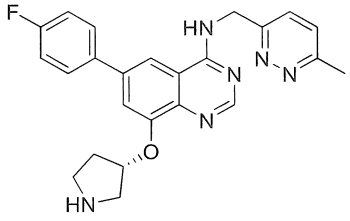
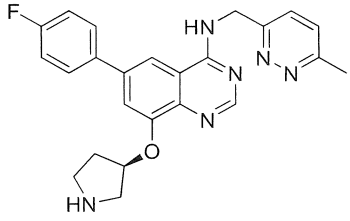
LCMS (Phương pháp 7):: 2,24 phút, [M+H]+ 431,1Se1 6 phút

^{1}H NMR (300 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,80 (s, 1 H), 8,49 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=1,28 Hz, 1 H), 8,31 (br d, J=8,44 Hz, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 3 H), 7,33 (t, J=8,71 Hz, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 4,60 (d, J=4,95 Hz, 2 H), 4,34 (dd, J=8,44, 3,48 Hz, 4 H), 2,89 (s, 3 H)

Các hợp chất sau được điều chế thông qua việc điều chỉnh quy trình trên đây bắt đầu từ chất được báo cáo trong bảng.

Ví dụ số	**Tên hóa học Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích ^{1}H NMR LC-MS**	**Các chất phản ứng**
Ví dụ 216	6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-pyrolidin-3-yloxy-quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 7): 2,17 phút, [M+H]+ 431,1 Se1 6 phút ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,19 - 11,27 (m, 1 H), 9,84 (br s, 1 H), 9,59 (br s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,00 - 8,09 (m, 3 H), 7,80 (d, J=8,62 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=8,62 Hz, 1 H), 7,45 (t, J=8,89 Hz, 2 H), 5,75 – 5,85 (m, 1 H), 5,26 (br d, J=4,58 Hz, 2 H), 3,33 - 3,45 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H), 2,23 - 2,32 (m, 2 H)	Ví dụ 199, tert-butyl 3-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat, Cs_2CO_3
Ví dụ 217	6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(morpholin-2-ylmetoxy)quinazolin-4-amin	LCMS (Phương pháp 7): 2,23 phút, [M+H]+ 461,1 Se1 6 phút	Ví dụ 199, tert-butyl 2-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)morpho

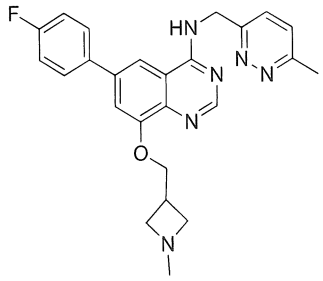
		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,96 - 11,49 (m, 1 H) 9,46 - 10,02 (m, 2 H) 8,81 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,03 (dd, *J*=8,71, 5,41 Hz, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 7,82 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 7,44 (t, *J*=8,80 Hz, 2 H) 5,77 (s, 1 H) 5,25 (br d, *J*=5,50 Hz, 2 H) 4,45 - 4,62 (m, 2 H) 4,23 - 4,38 (m, 1 H) 3,99 - 4,11 (m, 1 H) 3,90 (br s, 2 H) 3,53 (br s, 2 H) 3,01 - 3,42 (m, 4 H) 2,64 (s, 3 H)	lin-4-carboxylat, Cs_2CO_3
Ví dụ 218	8-(azetidin-3-yloxy)-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 7): 2,07 phút, [M+H]+ 417,1 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,29 (br s, 1 H), 9,51 và 9,65 (br s, 2 H, mỗi 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,95 - 8,09 (m, 2 H), 7,65 - 7,84 (m, 3 H), 7,44 (t, J=8,89 Hz, 2 H), 5,50 – 5,64 (m, 1 H), 5,25 (br d, J=5,69 Hz, 2 H), 4,57 (br dd, J=11,46, 5,04 Hz, 2 H), 4,05 - 4,32 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H)	Ví dụ 199, tert-butyl 3-((metylsulfonyl)oxy)azetidin-1-carboxylat, Cs_2CO_3
Ví dụ 219	6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(4-piperidyloxy)quinazolin-4-amin	LCMS (Phương pháp 7): 2,17 phút, [M+H]+ 445,1 Se1 6 phút	Ví dụ 199, tert-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)pip

		^{1}H NMR (300 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,77 (s, 1 H), 8,44 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 2 H), 7,33 (t, J=8,71 Hz, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 5,26 - 5,33 (m, 1 H), 3,65 (ddd, J=12,65, 8,53, 4,13 Hz, 2 H), 3,35 - 3,39 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,21 - 2,46 (m, 4 H)	eridin-1-carboxylat, Cs_2CO_3
Ví dụ 313	6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-[(3S)-pyrolidin-3-yl]oxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,42 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,93-7,90 (m, 2 H), 7,62-7,65 (m, 1 H), 7,49-7,57 (m, 2 H), 7,36-7,49 (m, 2 H), 5,37 (brs, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 3,18-3,37 (m, 4 H), 3,05-3,08 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,14-2,22 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 431 ở 2,23 phút.	Ví dụ 199, *tert*-butyl (*R*)-3-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat, Cs_2CO_3
Ví dụ 314	6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-[(3R)-pyrolidin-3-yl]oxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,42 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,93-7,90 (m, 2 H), 7,62-7,65 (m, 1 H), 7,49-7,57 (m, 2 H), 7,36-7,49 (m, 2 H), 5,26-5,28 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,05-3,33 (m, 4 H), 2,85-2,86	Ví dụ 199, *tert*-butyl (*S*)-3-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat, Cs_2CO_3

		(m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,08-2,13 (m, 1 H), 1,90-1,93 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 431 ở 2,23 phút.	

Ví dụ 220

6-(4-flophenyl)-8-[(1-metylazetidin-3-yl)metoxy]-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin

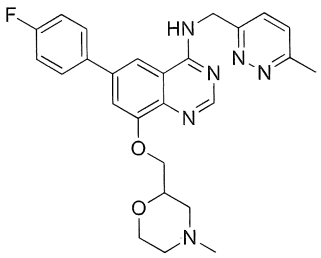
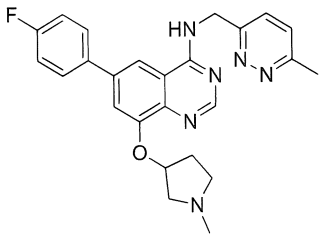


8-(azetidin-3-ylmetoxy)-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin (ví dụ 215) (50 mg, 0,1 mmol) được cho phản ứng với natri cacbonat (31,6 mg, 0,3 mmol) dimetylsulfat (247 mg, 0,72 mmol) trong DMF (1,65 ml). Tiếp tục khuấy ở 25°C trong 18 giờ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký để để lại 6-(4-flophenyl)-8-((1-metylazetidin-3-yl)metoxy)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (1,9 mg, hiệu suất 4%) dưới dạng bột màu trắng

LCMS (Phương pháp 7): LCMS (Phương pháp 7): 2,09 phút, [M+H]+ 445,1

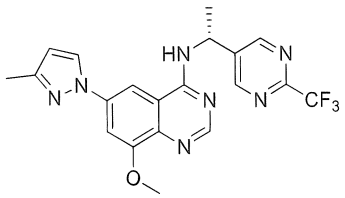
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,71 (s, 1 H), 7,73 (br s, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 3 H), 7,51 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 2 H), 5,09 (d, J=3,85 Hz, 2 H), 4,42 (d, J=6,24 Hz, 2 H), 3,63 - 3,70 (m, 2 H), 3,34 - 3,56 (m, 2 H), 3,06 - 3,30 (m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H)

Các hợp chất sau được điều chế thông qua việc điều chỉnh quy trình trên đây bắt đầu từ chất được báo cáo trong bảng.

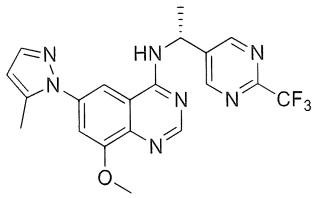
Ví dụ số	Tên hóa học Cấu trúc	Dữ liệu phân tích ^{1}H NMR LC-MS	Các chất phản ứng
Ví dụ 221	6-(4-flophenyl)-8-[(4-metylmorpholin-2-yl)metoxy]-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin 	LCMS(Phương pháp 7): 2,10 phút, [M+H]+ 475,1 Se1 6 phút ^{1}H NMR (300 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 8,58 (s, 1 H) 8,21 (br s, 1 H) 7,45 - 7,61 (m, 4 H) 7,41 (d, *J*=8,62 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H) 7,11 (t, *J*=8,62 Hz, 2 H) 5,08 (d, *J*=4,58 Hz, 2 H) 4,28 - 4,39 (m, 1 H) 4,21 (br d, *J*=7,52 Hz, 2 H) 3,92 - 4,02 (m, 1 H) 3,81 (td, *J*=11,32, 2,29 Hz, 1 H) 3,50 (s, 1 H) 3,01 (br d, *J*=11,19 Hz, 1 H) 2,74 (s, 3 H) 2,70 (br s, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 2,05 - 2,31 (m, 2 H) 1,27 (s, 2 H)	Ví dụ 217
Ví dụ 222	6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(1-metylpyrolidin-3-yl)oxy-quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 7): 2,02 phút, [M+H]+ 445,1 Se1 6 phút ^{1}H NMR (300 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,45 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,65 - 7,80 (m, 3 H), 7,58 (br d, J=8,44 Hz, 2 H), 7,21 (t, J=8,44 Hz, 2 H), 5,58 (br s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,71 - 3,94 (m, 2 H), 3,61 (br d, J=11,19 Hz, 1 H), 3,39 (br d, J=4,03 Hz, 1 H), 3,08 (s, 3 H), 2,54 – 2,71 (m, 4 H), 2,29 – 2,45 (m, 1 H)	

Ví dụ 223 và ví dụ 224

((*R*)-8-metoxy-6-(3-metyl-*1H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (ví dụ 223) và (*R*)-8-metoxy-6-(5-metyl-*1H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (ví dụ 224)



Ví dụ 223



Ví dụ 224

Nitơ được sục trong 5 phút qua hỗn hợp gồm (*R*)-6-bromo-8-metoxy-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (107 mg, 0,25 mmol), đồng *(I)* iodua (2,4 mg, 0,01 mmol) và kali cacbonat (73 mg, 0,53 mmol). 5-metyl-1*H*-pyrazol (20 mg, 0,25 mmol) và (*rac*)-(+)-*N*,*N*'-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (3,6 mg, 0,03 mmol) trong toluen (0,5 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 115°C trong 72 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được lọc qua Celite® và bã lọc được rửa qua bằng toluen (2 × 5 ml). Các pha hữu cơ được lọc qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không.* Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được các hợp chất nêu ở đề mục này. Cấu trúc của mỗi chất đồng phân vị trí (ví dụ **223** và ví dụ **224**) được xác nhận bằng các nghiên cứu ^{1}H NMR.

Ví dụ 223: 33 mg, 30%, chất rắn màu trắng nhờ

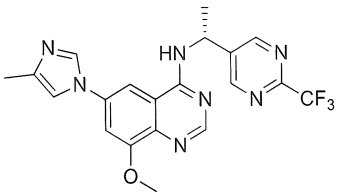
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,18 (s, 2 H), 8,59 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 5,69-5,63 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 1,74 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 430 ở 3,30 phút.

Ví dụ 224: 6 mg, 6%, chất rắn màu trắng nhờ

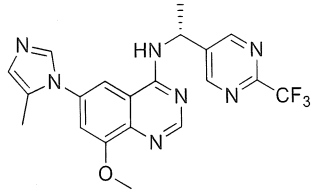
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,16 (s, 2 H), 8,64 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,69-5,64 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 430 ở 3,18 phút.

Ví dụ 225 và ví dụ 226

(*R*)-8-metoxy-6-(4-metyl-*1H*-imidazol-1-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (ví dụ 225) và (*R*)-8-metoxy-6-(5-metyl-*1H*-imidazol-1-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (ví dụ 226)



Ví dụ 225



Ví dụ 226

Nitơ được sục trong 5 phút qua hỗn hợp gồm (*R*)-6-bromo-8-metoxy-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (214 mg, 0,50 mmol), đồng *(I)* iodua (5,0 mg, 0,02 mmol) và xesi cacbonat (145 mg, 1,05 mmol). 5-metyl-1*H*-imidazol (50 mg, 0,60 mmol) và (*rac*)-(+)-*N,N'*-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (3,6 mg, 0,03 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,3 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 115°C trong 72 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được lọc qua Celite® và bã lọc được rửa qua bằng *N,N*-dimetylformamit (2 × 3 ml). Các pha hữu cơ được lọc qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không.* Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được các hợp chất nêu ở đề mục này. Cấu trúc của mỗi chất đồng phân vị trí **ví dụ 225** và **ví dụ 226** được xác nhận bằng ^{1}H NMR.

Ví dụ 225: 18 mg, 8%, chất rắn màu trắng nhờ

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,17 (s, 2 H), 8,50 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 5,69-5,63 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 430 ở 4,01 phút.

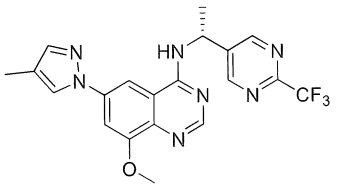
Ví dụ 226: 14 mg, 7%, chất rắn màu trắng nhờ

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,40 (s, 1H), 9,33 (s, 1 H), 9,18 (s, 2 H), 8,70 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 5,77 (q, J = 7,0 Hz, 1 H),

4,04 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,77-1,72 (m, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 430 ở 2,23 phút.

Ví dụ 227

(*R*)-8-metoxy-6-(4-metyl-*1H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

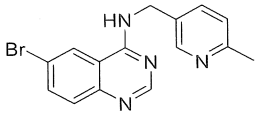


Nitơ được sục trong 5 phút qua hỗn hợp gồm (*R*)-6-bromo-8-metoxy-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (107 mg, 0,25 mmol), đồng *(I)* iodua (2,4 mg, 0,01 mmol), 4-metyl-1*H*-pyrazol (25 mg, 0,30 mmol) và kali cacbonat (73 mg, 0,53 mmol). (*rac*)-(+)-*N*,*N*'-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (3,6 mg, 0,03 mmol) trong toluen (0,5 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 115°C trong 72 giờ. Sau khi trở lại nhiệt độ trong phòng, phản ứng được lọc qua Celite® và bã lọc được rửa qua bằng toluen (2 × 5 ml). Các pha hữu cơ được lọc qua vật liệu thủy tinh kỵ nước và dung môi được loại bỏ *trong chân không.* Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4 mg, 6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,20 (s, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 5,83 (q, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 1,80 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 430 ở 4,42 phút.

Hợp chất trung gian 8

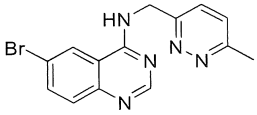
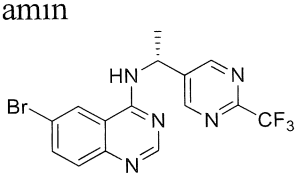
6-bromo-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin

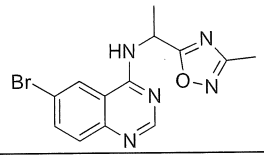
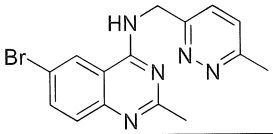
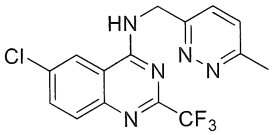
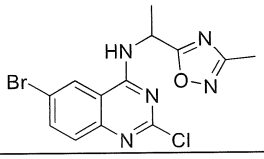


Hỗn hợp gồm 6-bromo-4-cloquinazolin (1 g, 4,11 mmol), (6-metylpyridin-3-yl)metanamin (0,500 g, 4,09 mmol) và trietylamin (3 ml, 21,52 mmol) trong 1,4-dioxan/DMF 5:1 (thể tích: 12 ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage Isolere, cột NH 55 g, gradien rửa giải từ 0 đến 50% axeton trong heptan) thu được 6-bromo-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (1,35 g, 4,10 mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng bột màu vàng nhợt.

LCMS (Phương pháp 6) : 0,82 phút, m/z 328,8 [M]+ và 330,8 [M+2]+,

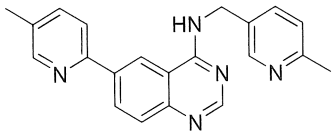
Các hợp chất trung gian sau được tổng hợp *thông qua* việc điều chỉnh quy trình giống nhau bằng cách cho các amin thích hợp phản ứng với chất được báo cáo trong bảng.

Số hợp chất trung gian	**Tên hóa học Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích LC-MS**	**Chất**
Hợp chất trung gian 9	6-bromo-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,38 phút, m/z 330 [M]+ và 332 [M+2]+.	6-bromo-4-cloquinazolin
Hợp chất trung gian 10	(*R*)-6-bromo-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,70 phút, m/z 399 [M]+ và 401 [M+2]+.	6-bromo-4-cloquinazolin

Hợp chất trung gian 11	6-bromo-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,54 phút, m/z 334 [M]+ và 336 [M+2]+.	6-bromo-4-cloquinazolin
Hợp chất trung gian 12	6-bromo-2-metyl-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): : 0,36 phút, m/z 343,8 [M]+ và 345,8 [M+2]+,	6-bromo-4-clo-2-metylquinazolin
Hợp chất trung gian 13	6-clo-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-2-(triflometyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 6): : 0,95 phút, m/z 354 [M+H]+,	4,6-diclo-2-(triflometyl)quinazolin
Hợp chất trung gian 14	6-bromo-2-clo-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): : 1,06 phút, 367,8 [M]+, 369,7 [M+2]+, 371,6 [M+4]+,	6-bromo-2,4-dicloquinazolin

Ví dụ 228

6-(5-metylpyridin-2-yl)-*N*-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin



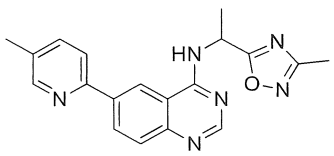
Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (70,2 mg, 0,061 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 6-bromo-*N*-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (Hợp chất

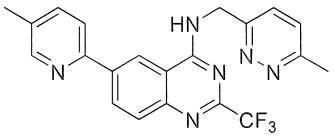
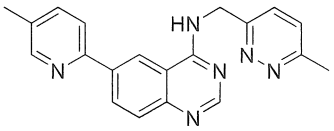
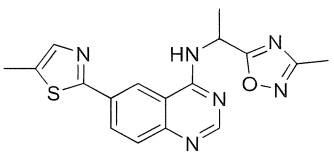
trung gian 8) (100 mg, 0,304 mmol) và 5-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin (0,315 ml, 0,911 mmol) trong DMF (thể tích: 2 ml). Tiếp tục khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Tinh chế bằng sắc ký DP (Biotage Isolera, cột NH 28 g, građien rửa giải từ 0 đến 100% EtOAC trong diclometan trong 20 CV) thu được 6-(5-metylpyridin-2-yl)-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (69,8 mg, 0,204 mmol, hiệu suất 67,3%) dưới dạng bột màu trắng.

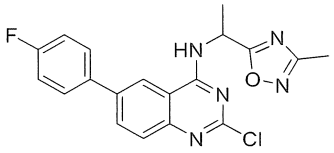
LCMS: 0,33 phút, 341,9 m/z [M+H]+, CSH 2 phút.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 9,02 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 8,93 - 8,96 (m, 1 H), 8,55 - 8,58 (m, 1 H), 8,49 - 8,54 (m, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,00 - 8,09 (m, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 2 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 4,76 - 4,82 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H).

Các hợp chất sau được tổng hợp *thông qua* việc điều chỉnh của quy trình trên đây bằng cách sử dụng chất phản ứng stanan thích hợp và bắt đầu từ chất được báo cáo trong bảng:

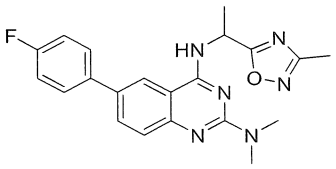
Ví dụ số	**Tên hóa học** **Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích** **^{1}H NMR** **LC-MS**	**Hợp chất trung gian ban đầu**
Ví dụ 229	*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,54 phút, m/z 347,0 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,04 (d, J=1,54 Hz, 1 H), 9,01 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 8,53 - 8,61 (m, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,08 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 2 H), 5,83 (quin, J=7,11 Hz, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,75 (d, J=7,06 Hz, 3 H).	Hợp chất trung gian 11

Ví dụ 230	*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)-2-(triflometyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 2): [MH+] = 411 ở 4,36 phút ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,54 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 8,42-8,39 (m, 1 H), 8,02-7,99 (m, 2 H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,62-7,52 (m, 2 H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,15-5,08 (m, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H).	Hợp chất trung gian 13
Ví dụ 231	*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 6): 0,75 phút, 342,9 m/z [M+H]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,20 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 8,50 - 8,60 (s, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 8,06 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 7,45 - 7,60 (m, 2 H), 5,04 (d, J=6,1 Hz, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H).	Hợp chất trung gian 9
Ví dụ 232	*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 2): [MH+] = 353 ở 3,86 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,22-9,20 (m, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,37-8,35 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 5,88-5,84 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,37 (s,	Hợp chất trung gian 11

		3 H), 1,79 (d, J = 8,0 Hz, 3 H).	
Ví dụ 233	2-clo-6-(4-flophenyl)-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): : 1,20 phút, m/z 383,9 [M]+ và 385,7 [M+2]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 9,33 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,84 - 7,95 (m, 2 H), 7,76 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 5,75 - 5,80 (m, 1 H), 2,37 (br. s., 3 H), 1,77 (d, J=1,0 Hz, 3 H).	Hợp chất trung gian 14

Ví dụ 234

6-(4-flophenyl)-N2,N2-dimetyl-N4-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-2,4-diamin

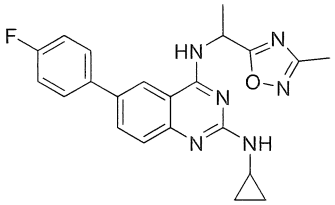
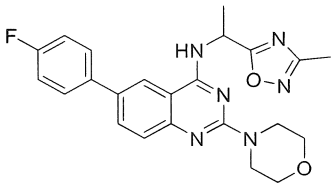


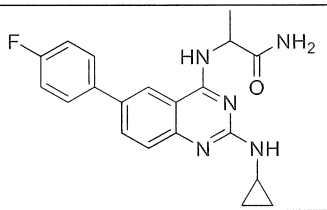
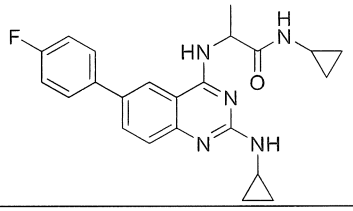
Dung dịch chứa 2-clo-6-(4-flophenyl)-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (ví dụ 223) (80 mg, 0,208 mmol) và dimetylamin 2,0 M trong THF (0,625 ml, 1,251 mmol) trong 1,4-dioxan (thể tích: 3 ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch nước amoni clorua bão hòa và diclometan. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký DP (Biotage Isolera, cột KP-Sil 10 g, građien rửa giải từ 0 đến 70% [diclometan/MeOH 9:1] trong diclometan trong 15 CV) thu được 6-(4-flophenyl)-N2,N2-dimetyl-N4-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-2,4-diamin (73,5 mg, 0,187 mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng bột màu vàng nhợt.

LCMS: 0,71 phút, m/z 393,0 [M+H]+, Phương pháp 5 phương pháp axit.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,51 - 8,84 (m, 1 H), 8,45 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J=8,8, 5,7 Hz, 3 H), 7,32 (t, J=8,8 Hz, 3 H), 5,45 - 5,55 (m, 1 H), 3,02 (s, 6 H), 2,30 (s, 3 H), 1,72 (d, J=7,0 Hz, 3 H).

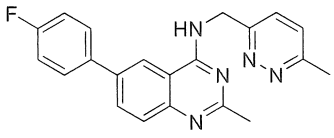
Các hợp chất sau được tổng hợp *thông qua* việc điều chỉnh quy trình trên đây. Ví dụ 237 thu được bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng giống như ví dụ 235, ví dụ 238 thu được bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng giống như ví dụ 236

Ví dụ số	**Tên hóa học** **Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích** **^{1}H NMR** **LC-MS**
Ví dụ 235	N2-xyclopropyl-6-(4-flophenyl)-N4-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-2,4-diamin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,78 phút, m/z 405,1 [M+H]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,48 - 8,64 (m, 1 H), 8,42 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,70 - 7,93 (m, 3 H), 7,25 - 7,35 (m, 3 H), 6,82 (s, 1 H), 5,60 - 5,81 (m, 1 H), 2,58 - 2,77 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 1,71 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 0,17 - 0,70 (m, 4 H).
Ví dụ 236	6-(4-flophenyl)-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-2-morpholinoquinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,67 phút, m/z 435 [M+H]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,69 (d, J=6,1 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J=8,8, 5,3 Hz, 2 H), 7,27 - 7,43 (m, 3 H), 5,40 - 5,50 (s, 1 H), 3,46 - 3,80 (m, H), 2,31 (s, 3 H), 1,72 (d, J=7,5 Hz, 3 H).
Ví dụ 237	2-((2-(xyclopropylamino)-6-(4-flophenyl)quinazolin-4-yl)amino)propanamit	LCMS (Phương pháp 5):: 0,72 phút, m/z 406,1 [M+H]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8,43 (s, 1 H), 7,92 - 8,07 (m, 1 H), 7,72 - 7,92 (m, 3 H), 7,21 - 7,43 (m, 3 H), 4,60 -

		4,77 (m, 1 H), 2,85 - 2,70 (m, 1 H), 2,70 - 2,55 (m, 1 H), 1,41 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 0,40 - 0,47 (m, 4 H), 0,32 - 0,50 (m, 4 H).
Ví dụ 238	N-xyclopropyl-2-((2-(xyclopropylamino)-6-(4-flophenyl)quinazolin-4-yl)amino)propenamit 	LCMS (Phương pháp 5):: 0,61 phút, m/z 366,0 [M+H]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,43 (s, 1 H), 8,11 (bs, 1 H), 7,69 - 7,91 (m, 3 H), 7,18 - 7,42 (m, 4 H), 6,96 (br s, 2 H), 4,73 (br t, J=7,23 Hz, 1 H), 2,75 - 2,94 (m, 1 H), 1,41 (d, J=7,23 Hz, 3 H), 0,55 - 0,71 (m, 2 H), 0,42 - 0,53 (m, 2 H).

Ví dụ 239

6-(4-flophenyl)-2-metyl-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin



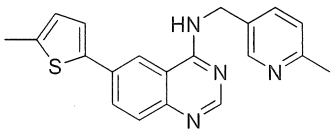
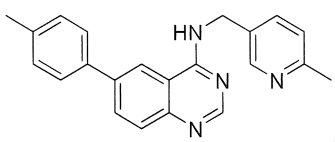
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (11,86 mg, 0,015 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 6-bromo-2-metyl-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (Hợp chất trung gian 9) (50 mg, 0,145 mmol), axit (4-flophenyl)boronic (30,5 mg, 0,218 mmol) và kali phosphat (61,7 mg, 0,291 mmol) trong DMF/nước 2:1 (thể tích: 3 ml). Tiếp tục khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Tinh chế bằng sắc ký RP (Biotage Isolera, cột C18 30 g, građien rửa giải từ 0 đến 65% B trong A, A: nước/axetonitril 95:5 + 0,1% amoniac đặc, B: axetonitril:nước 95:5 +0,1% amoniac đặc trong 20 CV) sau đó, bằng sắc ký RP (Biotage Isolera, cột C18 30 g, građien rửa giải từ 0 đến 50% B trong A, A: nước/axetonitril 95:5 + 0,1% HCOOH, B: axetonitril:nước 95:5 +0,1% HCOOH trong 15 CV) thu được 6-(4-flophenyl)-2-metyl-*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin (35,9 mg, 0,100 mmol, hiệu suất 68,8%) dưới dạng bột màu trắng nhờ.

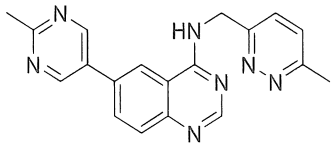
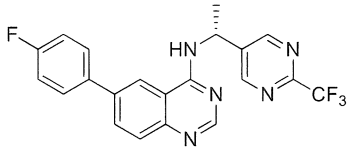
LCMS (Phương pháp 5): 0,53 phút, m/z 360 [M+H]+,.

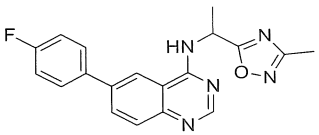
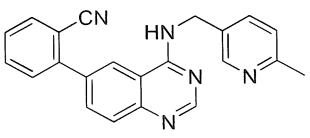
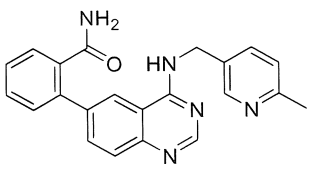
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,17 - 13,22 (bs, 1 H), 9,00 (br. s., 1 H), 8,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J=8,8, 5,7 Hz, 2 H), 7,69 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,46 - 7,61 (m, 2 H), 7,35 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 5,03 (d, J=5,3 Hz, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H).

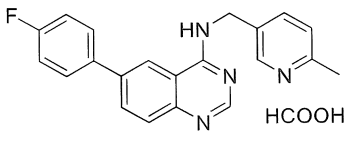
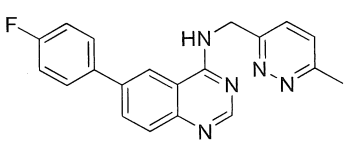
Các hợp chất trung gian sau được tổng hợp *thông qua* việc điều chỉnh quy trình giống nhau bắt đầu từ các hợp chất trung gian thích hợp được báo cáo trong bảng.

Ví dụ 246 thu được với cùng điều kiện được sử dụng cho ví dụ 245.

Ví dụ số	**Tên hóa học Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích ^{1}H NMR LC-MS**	**Hợp chất trung gian ban đầu**
Ví dụ 240	N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiophen-2-yl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,42 phút, m/z 346,9 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,91 (s, 1 H), 8,48 (dd, J=12,28, 1,75 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J=12,28, 1,75 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,99 (dd, J=8,55, 1,97 Hz, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 2 H), 7,44 (d, J=3,51 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=7,89 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=2,63 Hz, 1 H), 4,77 (br d, J=5,70 Hz, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H).	Hợp chất trung gian 8
Ví dụ 241	*N*-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-6-(p-tolyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,40 phút, 341,0 m/z [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,89 - 9,01 (m, 1 H), 8,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H),	Hợp chất trung gian 8

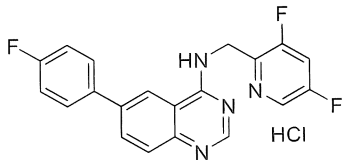
		8,10 (s, 1 H), 7,75 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 3 H), 7,68 (dd, J=8,3, 2,2 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=7,9 Hz, 2 H), 7,20 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 4,78 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H).	
Ví dụ 242	*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,35 phút, m/z 344,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,19 (s, 2 H), 9,06 - 9,16 (m, 1 H), 8,79 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,25 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 5,05 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H).	Hợp chất trung gian 9
Ví dụ 243	(*R*)-6-(4-flophenyl)-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,77 phút, m/z 414,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,17 (s, 2 H), 8,72 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 8,67 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,12 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,84 - 7,96 (m, 2 H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 5,69 (t, J=7,1 Hz, 1 H), 1,74 (d, J=7,1 Hz, 3 H).	Hợp chất trung gian 10

Ví dụ 244	6-(4-flophenyl)-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,72 phút, m/z 350,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,86 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,12 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J=8,6, 5,5 Hz, 2 H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,35 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 5,77 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 1,70 (d, J=7,0 Hz, 3 H).	Hợp chất trung gian 11
Ví dụ 245	2-(4-(((6-metylpyridin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)benzonitril 	LCMS (Phương pháp 5): : 0,34 phút, 351,9 m/z [M+H]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,97 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 8,53 (s, 2 H), 8,49 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,95 - 8,05 (m, 2 H), 7,79 - 7,90 (m, 2 H), 7,75 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,59 - 7,71 (m, 2 H), 7,19 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 4,76 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H).	Hợp chất trung gian 8
Ví dụ 246	2-(4-(((6-metylpyridin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)benzamit 	LCMS (Phương pháp 6): 0,68 phút, 369,9 m/z [M+H]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,88 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 8,43 - 8,53 (m, 2 H), 8,33 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,60 - 7,70	Hợp chất trung gian 8

		(m, 3 H), 7,42 - 7,58 (m, 4 H), 7,33 (bs, 1 H), 7,19 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 4,75 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H).	
Ví dụ 247	6-(4-flophenyl)-*N*-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin format 	LCMS (Phương pháp 5): : 0,45 phút, m/z 345,0 [M+H]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,95 (t, 1 H), 8,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,42 - 8,54 (m, 2 H), 8,02 - 8,19 (m, 2 H), 7,81 - 7,93 (m, 2 H), 7,77 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=7,9, 2,2 Hz, 1 H), 7,36 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 7,20 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 4,78 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H).	Hợp chất trung gian 8
Ví dụ 248	6-(4-flophenyl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): : 0,53 phút, m/z 345,9 [M+H]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,13 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,13 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J=8,8, 5,3 Hz, 2 H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,44 - 7,62 (m, 2 H), 7,37 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 5,04 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 2,59 (s, 3 H).	Hợp chất trung gian 9

Ví dụ 249

N-((3,5-diflopyridin-2-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)quinazolin-4-amin hydroclorua



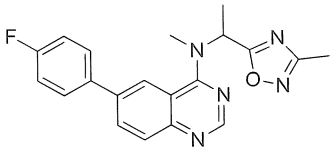
DIPEA (0,15 ml, 0,861 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 6-bromo-4-cloquinazolin (100 mg, 0,411 mmol) và (3,5-diflopyridin-2-yl)metanamin hydroclorua (74,2 mg, 0,411 mmol) trong DMF (thể tích: 2 ml). Tiếp tục khuấy trong 6 giờ ở 80°C. Khi hoàn thành sự chuyển hóa của các nguyên liệu ban đầu thành 6-bromo-*N*-((3,5-diflopyridin-2-yl)metyl)quinazolin-4-amin, nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là axit 4-flophenylboronic (86 mg, 0,614 mmol), kali phosphat (174 mg, 0,818 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (33,5 mg, 0,041 mmol). Tiếp tục khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Hỗn hợp được để mát xuống rt, sau đó, axit formic (150 µl, 3,98 mmol) được bổ sung vào. Tinh chế bằng sắc ký RP (Biotage Isolera, cột C18 30 g, građien rửa giải từ 100:0 đến 65:35 A/B, A: nước/axetonitril 95:5 + 0,1% HCOOH, B: axetonitril:nước 95:5 +0,1% HCOOH trong 15 CV) thu được *N*-((3,5-diflopyridin-2-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)quinazolin-4-amin hydroclorua (98,4 mg, 0,244 mmol, hiệu suất 59,5%) dưới dạng bột màu trắng nhờ.

LCMS (Phương pháp 5): : 0,67 phút, 366,9 m/z [M+H]+,

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,82 (br s, 1 H), 8,92 - 9,00 (m, 1 H), 8,84 - 8,91 (m, 1 H), 8,44 - 8,50 (m, 1 H), 8,34 - 8,44 (m, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 1 H), 7,87 - 7,97 (m, 3 H), 7,43 (t, J=8,88 Hz, 2 H), 5,13 (br d, J=5,26 Hz, 2 H).

Ví dụ 250

6-(4-flophenyl)-*N*-metyl-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl) quinazolin-4-amin



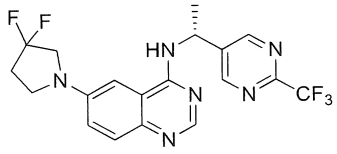
Dung dịch chứa 6-(4-flophenyl)-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (30 g, 0,086 mmol) trong DMF (1 ml), được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được bổ sung NaH (6,07 mg, 0,240 mmol) và phản ứng được khuấy trong 30 phút trước khi bổ sung MeI (10,74 µl, 0,172 mmol). Sau 20 giờ, hỗn hợp thô được nạp trực tiếp lên trên cột và được tinh chế bằng sắc ký nhanh RP (Biotage Isolera, cột C18 12 g, građien rửa giải từ 0 đến 80% B trong A; A: nước/MeCN 95:5 + 0,1% HCOOH, B: MeCN/nước 95:5 + 0,1% HCOOH) thu được hợp chất nêu ở đề mục (16 mg, 0,044 mmol, hiệu suất 51,3%) dưới dạng bột màu be nhợt.

LCMS (Phương pháp 5): 0,57 phút, 364,0 [M+H]+.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ □ppm 8,33 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,98 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 2 H), 7,51 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,32 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 5,72 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,53 (d, J=7,1 Hz, 3 H).

Ví dụ 251

(*R*)-6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin



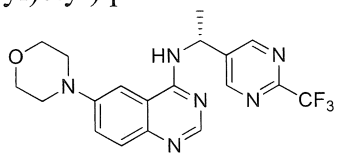
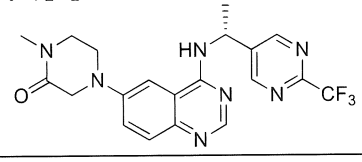
Huyền phù chứa (*R*)-6-bromo-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin (40 mg, 0,100 mmol) trong toluen (1,5 ml) được bổ sung 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (36 mg, 0,251 mmol) và xesi cacbonat (82 mg, 0,251 mmol), tiếp theo bổ sung (*R*)-(+)-2,2'-bis(diphenylphoshino)-1,1'-binaphtyl (13 mg, 0,020

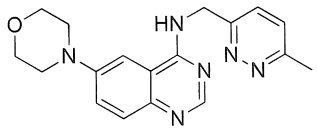
mmol) và tris(dibenylidenaxeton)dipaladi (0) (9,20 mg, 10,05 µmol). Hỗn hợp thu được được làm nóng đến 100°C và được khuấy trong 7 giờ. Hỗn hợp này được làm mát xuống RT và được lọc. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh RP (Biotage Isolera, cột C18 30 g, gradien rửa giải từ 0 đến 90% B trong A; A: nước/MeCN 95:5 + 0,1% HCOOH, B: MeCN/nước 95:5 + 0,1% HCOOH) thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế lần thứ hai bằng sắc ký nhanh (Biotage Isolera, cột NH 11 g, gradien rửa giải từ 5% đến 100% EtOAc trong heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (21 mg, 4,95 µmol, hiệu suất 5%) dưới dạng bột màu trắng.

LCMS (Phương pháp 5): 0,68 phút, 425,0 [M+H]+.

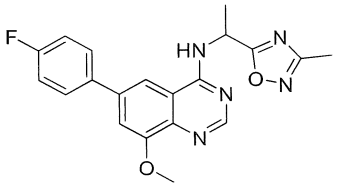
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (s, 2H), 8,31 (d, J=7,06 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H), 5,66 (quin, J=6,89 Hz, 1H), 3,76 (t, J=13,89 Hz, 2H), 3,51 (t, J=7,06 Hz, 2H), 2,39-2,49 (m, 2H), 1,72 (d, J=7,06 Hz, 3H).

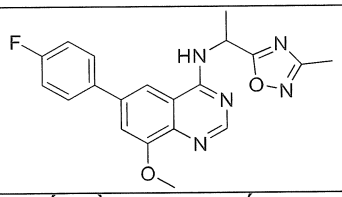
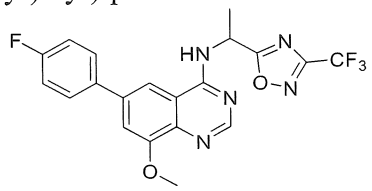
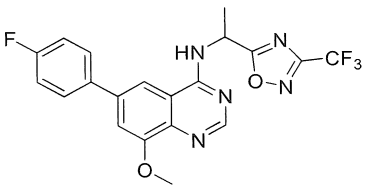
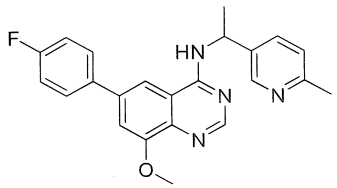
Các ví dụ sau được tổng hợp *thông qua* việc điều chỉnh quy trình trên đây.

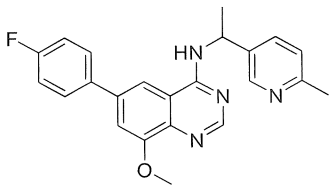
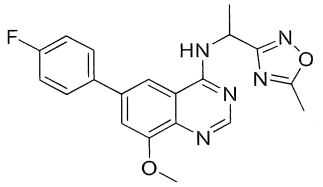
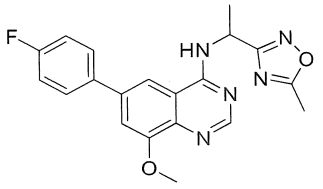
Ví dụ số	**Tên hóa học** **Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích** **^{1}H NMR** **LC-MS**
Ví dụ 252	(*R*)-6-morpholino-*N*-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,53 phút, 405,0 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,13 (s, 2 H), 8,29 - 8,34 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,53 - 7,65 (m, 2 H), 7,35 - 7,47 (m, 1 H), 5,56 - 5,75 (m, 1 H), 3,75 - 3,94 (m, 4 H), 3,20 - 3,30 (m, 4 H), 1,71 (d, J=7,0 Hz, 3 H).
Ví dụ 253	(*R*)-1-metyl-4-(4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino) quinazolin-6-yl)piperazin-2-on 	LCMS (Phương pháp 5): 0,48 phút, 432 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,13 (s, 2 H), 8,38 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,56 - 7,73 (m, 2 H), 7,53 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 5,51 - 5,77

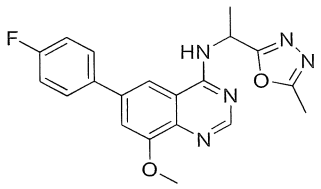
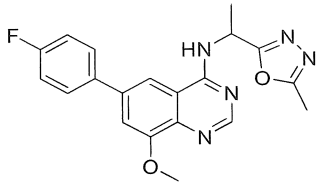
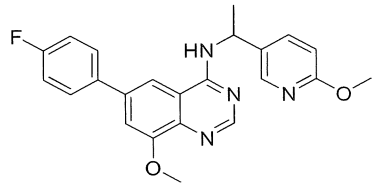
		(m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,59 - 3,70 (m, 2 H), 3,45 - 3,57 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 1,73 (d, J=7,1 Hz, 3 H).
Ví dụ 254	*N*-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-morpholinoquinazolin-4-amin 	LCMS (Phương pháp 5): 0,34 phút, 337 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □ppm 8,68 - 8,77 (m, 1 H), 8,22 - 8,32 (m, 1 H), 7,37 - 7,64 (m, 5 H), 4,91 - 5,04 (m, 2 H), 3,72 - 3,87 (m, 4 H), 3,17 - 3,27 (m, 4 H), 2,58 (s, 3 H).

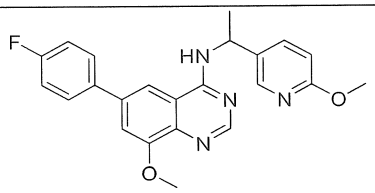
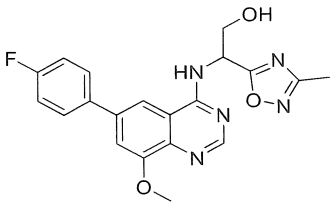
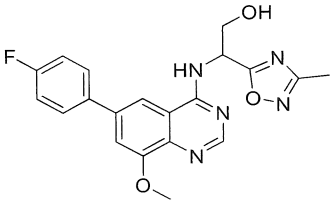
Các hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây thu được dưới dạng các chất đồng phân đơn bằng cách tinh chế SFC điều chế không đối xứng của hỗn hợp triệt quang thích hợp được mô tả trên đây.

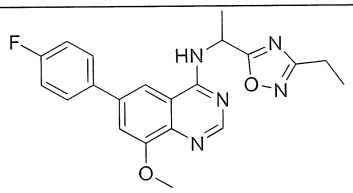
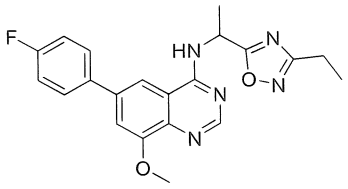
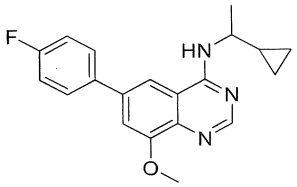
Ví dụ số	**Tên hóa học Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích ^{1}H NMR LC-MS**
Ví dụ 255	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,79 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,83-5,78 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 380 ở 3,27 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 9) ở 2,7 phút.
Ví dụ 256	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,79 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,83-5,78 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 380 ở 3,27

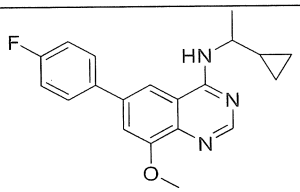
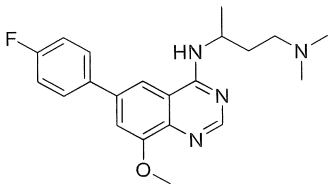
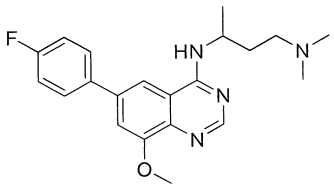
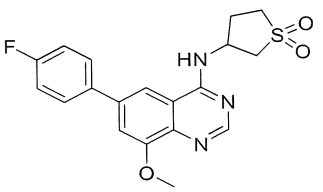
		phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 9) ở 3,27 phút.
Ví dụ 257	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,91 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,94-5,89 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 1,81 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 434 ở 4,96 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 8) ở 2,6 phút.
Ví dụ 258	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,91 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,97-7,91 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,43-7,38 (m, 2 H), 5,95-5,88 (m, 1 H), 4,04 (s, 4 H), 1,81 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 434 ở 4,95 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 8) ở 3,6 phút.
Ví dụ 259	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,52-8,47 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H), 7,73 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,63-5,58 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 389 ở 2,55 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 5) ở 1,9 phút.

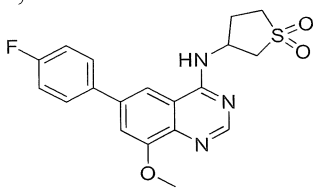
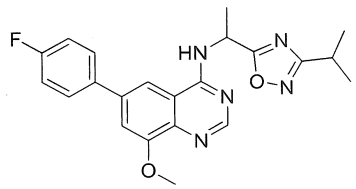
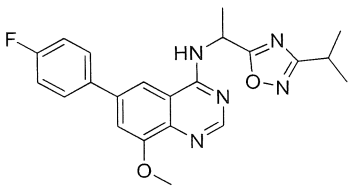
Ví dụ 260	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,52-8,47 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H), 7,73 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,63-5,58 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 389 ở 2,55 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 5) ở 2,6 phút.
Ví dụ 261	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,79-5,74 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 380 ở 4,14 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 14) ở 2,0 phút.
Ví dụ 262 Chất đồng phân đối ảnh đơn 2	Chất đồng phân đối ảnh đơn của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,79-5,74 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 380 ở 4,15 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 14) ở 3,1 phút.
Ví dụ 263	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,73 (d, J = 7,5 Hz, 1 H),

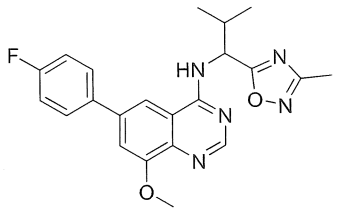
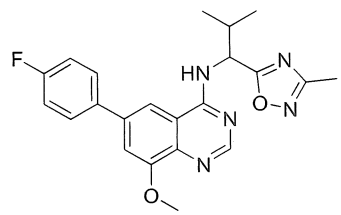
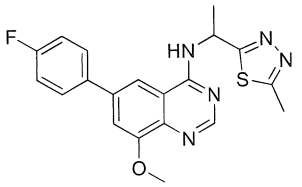
	N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	8,48 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,96-7,91 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,90-5,85 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 380 ở 3,06 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 19) ở 2,63 phút.
Ví dụ 264	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,80 (br s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,96-7,92 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,91-5,86 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,44-3,38 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 380 ở 3,02 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 19) ở 3,57 phút.
Ví dụ 265	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,46 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,96-7,91 (m, 2 H), 7,80 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,63-5,58 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 405 ở 3,57 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 20) ở 1,68 phút.
Ví dụ 266	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,45 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,96-7,91 (m, 2 H), 7,80

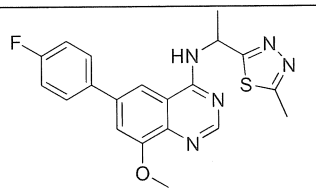
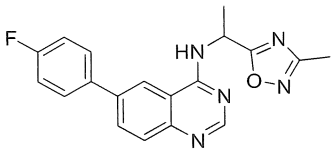
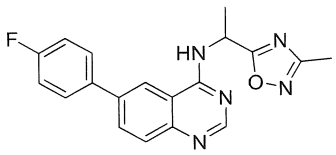
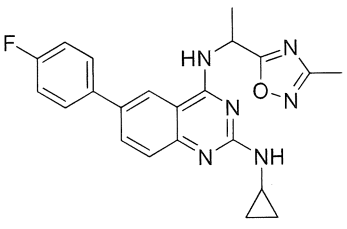
		(dd, J = 2,6, 8,6 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,63-5,58 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 1,63 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 405 ở 3,58 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 20) ở 2,68 phút.
Ví dụ 267	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,71 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,99-7,94 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,80-5,74 (m, 1 H), 5,38 (dd, J = 6,0, 6,0 Hz, 1 H), 4,03 (s, 6 H), 2,33 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 389 ở 2,55 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 12) ở 3,6 phút.
Ví dụ 268	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,71 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,99-7,94 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,80-5,74 (m, 1 H), 5,39 (dd, J = 6,0, 6,0 Hz, 1 H), 4,03 (s, 5 H), 3,44-3,38 (m, 1 H), 3,31 (s, 2 H), 2,33 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 396 ở 2,97 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 12) ở 4,85 phút.
Ví dụ 269	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của *N*-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,80 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H),

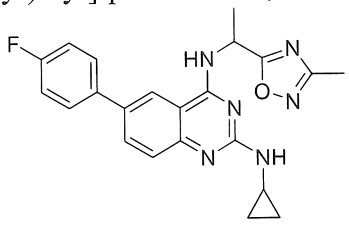
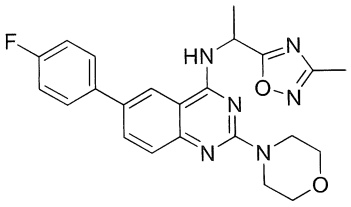
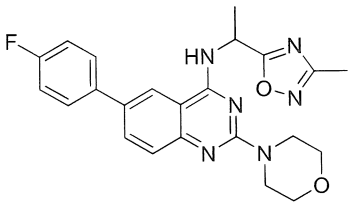
		5,85-5,79 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,71 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,22 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 394 ở 3,47 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 9) ở 2,61 phút.
Ví dụ 270	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của *N*-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,80 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,85-5,80 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,71 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,22 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 394 ở 4,68 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 9) ở 3,46 phút.
Ví dụ 271	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của *N*-(1-xyclopropyletyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,36 (s, 1 H), 8,13-8,08 (m, 2 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,94 (dd, J = 8,2, 14,9 Hz, 1 H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,17-1,08 (m, 1 H), 0,55-0,22 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 338 ở 3,67 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 14) ở 6,55 phút.
Ví dụ 272	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của *N*-(1-xyclopropyletyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,36 (s, 1 H), 8,13-8,08 (m, 2 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,94 (dd, J = 8,3, 14,9 Hz, 1 H), 1,32 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,16-1,08 (m, 1 H), 0,55-0,23

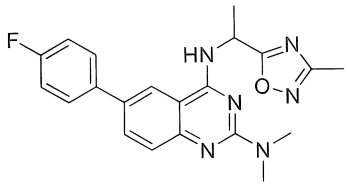
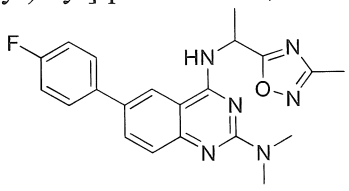
		(m, 1 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 338 ở 3,68 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 14) ở 7,91 phút.
Ví dụ 273	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của N^3-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)-N^1,N^1-dimetylbutan-1,3-diamin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,42 (s, 1 H), 8,09-8,04 (m, 2 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,56-4,48 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,35-2,28 (m, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 1,89-1,67 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 369 ở 2,37 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 7) ở 1,62 phút.
Ví dụ 274	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của N^3-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)-N^1,N^1-dimetylbutan-1,3-diamin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,42 (s, 1 H), 8,09-8,04 (m, 2 H), 7,94-7,89 (m, 2 H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 4,56-4,48 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,35-2,28 (m, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 1,88-1,68 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 369 ở 2,37 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 7) ở 2,4 phút.
Ví dụ 275	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 3-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)tetrahydrothiophen 1,1-dioxit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,57 (s, 1 H), 8,43-8,38 (m, 1 H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,98-7,94 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,14 (dd, J = 7,2, 15,8 Hz, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 3,73 (dd, J = 8,2, 13,3 Hz, 1 H), 3,53-3,46 (m, 1 H), 3,35-3,28 (m, 1 H), 3,19 (dd, J = 8,0, 13,2 Hz, 1 H), 2,67-2,61 (m, 1 H), 2,45-2,36 (m, 1 H).

		LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 388 ở 2,97 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 15) ở 4,5 phút.
Ví dụ 276	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 3-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)tetrahydrothiophen 1,1-dioxit 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,79-5,74 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 388 ở 2,98 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 15) ở 6,86 phút.
Ví dụ 277	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-*N*-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,79 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,86-5,81 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,09-3,01 (m, 1 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,25 (dd, J = 1,3, 7,0 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 408 ở 3,66 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 11) ở 2,52 phút.
Ví dụ 278	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-*N*-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-8-metoxy-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,79 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,86-5,81 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,09-3,01 (m, 1 H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,25 (dd, J = 1,3, 7,0 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp 4): [[MH+] = 408 ở 3,73 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 11) ở 3,23 phút.

Ví dụ 279	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[2-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,68 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J = 3,2, 5,4, 12,1 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,53 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 408 ở 3,67 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 13) ở 3,68 phút.
Ví dụ 280	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-[2-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,68 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,99-7,94 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,53 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 408 ở 3,68 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 13) ở 1,62 phút.
Ví dụ 281	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,82 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,96-7,92 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 6,00-5,94 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 1,81 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 396 ở 3,12 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 6) ở 1,8 phút.
Ví dụ 282	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,83 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,96-7,92 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39

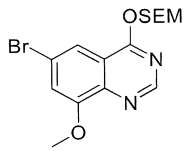
		(dd, J = 8,9, 8,9 Hz, 2 H), 5,99-5,94 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 1,80 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 396 ở 3,11 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 6) ở 3,03 phút.
Ví dụ 283	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-*N*-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,95 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,21 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 5,6, 8,6 Hz, 2 H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,89-5,83 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 1,79 (d, J = 7,3 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 350 ở 4,31 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 8) ở 1,92 phút.
Ví dụ 284	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-*N*-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,83 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,09 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 5,6, 8,6 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,77-5,71 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 8): [MH+] = 350 ở 2,45 phút.
Ví dụ 285	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của N^2-xyclopropyl-6-(4-flophenyl)-N^4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,47-8,47 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,80 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 5,6, 8,6 Hz, 2 H), 7,31-7,22 (m, 3 H), 6,76 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 5,63-5,62 (m, 1 H), 2,69-2,54 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,55-0,52 (m, 2 H), 0,41-0,37 (m, 1 H), 0,26-0,26 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 405 ở 3,61 phút. Phân tích không đối

		xứng (Phương pháp 16) ở 1,86 phút.
Ví dụ 286	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của N^2-xyclopropyl-6-(4-flophenyl)-N^4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,41-8,38 (m, 1 H), 7,88 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 5,5, 8,5 Hz, 2 H), 7,45-7,38 (m, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 5,71-5,60 (m, 1 H), 2,72-2,59 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,64-0,58 (m, 2 H), 0,45-0,42 (m, 1 H), 0,37-0,28 (m, 1 H). NH không quan sát được. LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 405 ở 4,77 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 16) ở 2,41 phút.
Ví dụ 287	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-*N*-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-2-morpholino-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,76 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 5,4, 8,5 Hz, 2 H), 7,46-7,35 (m, 3 H), 5,59-5,51 (m, 1 H), 3,69-3,59 (m, 8 H), 2,36 (s, 3 H), 1,77 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 435 ở 4,95 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 17) ở 1,17 phút.
Ví dụ 288	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-*N*-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-2-morpholino-quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7,22 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 5,6, 8,6 Hz, 2 H), 6,20 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,10 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 2,44-2,30 (m, 8 H), 1,08 (s, 3 H), 0,50 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). NH không quan sát được. LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 435 ở 4,94 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 17) ở 1,89 phút.

Ví dụ 289	Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-N^2,N^2-dimetyl-N^4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,40-8,37 (m, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 5,7, 8,2 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 2 H), 5,44 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,97 (s, 6 H), 2,27 (s, 3 H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). NH không quan sát được. LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 393 ở 5,11 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 18) ở 3,65 phút.
Ví dụ 290	Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-N^2,N^2-dimetyl-N^4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,65 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 5,6, 8,6 Hz, 2 H), 7,43-7,34 (m, 3 H), 5,60-5,51 (m, 1 H), 3,07 (s, 6 H), 2,35 (s, 3 H), 1,77 (d, J = 7,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 393 ở 5,12 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 18) ở 5,26 phút.

Hợp chất trung gian 15

6-bromo-8-metoxy-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)quinazolin



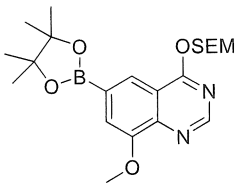
6-bromo-8-metoxyquinazolin-4-ol (200 mg, 0,78 mmol) (hợp chất trung gian 2) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) và hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Natri hydrua (hệ phân tán 60% trong dầu khoáng, 38 mg, 0,94 mmol) được bổ sung vào theo từng phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Sau đó, (2-clometoxyetyl)trimetylsilan (0,21 ml, 1,18 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt. Sau đó, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và tiếp theo được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng

nước (5 ml) và được phân vùng bằng etyl axetat (15 ml). Các pha được tách ra và lớp nước được rửa bằng etyl axetat (2 × 10 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO4), được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng 0 – 40% etyl axetat trong xyclohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (181 mg, 60%) dưới dạng chất rắn không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,17 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,3 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 4,02 (s. 3 H), 3,66 (m, J = 4,1 Hz, 2 H), 0,95 (m, J = 4,1 Hz, 2 H)), 0,02 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 385 ở 5,24 phút.

Hợp chất trung gian 16

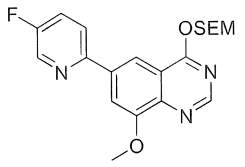
8-metoxy-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-((2-(trimetylsilyl)-etoxy) metoxy)quinazolin



Nitơ được sục trong 10 phút qua hỗn hợp gồm 6-bromo-8-metoxy-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)quinazolin (190 mg, 0,49 mmol), bis(pinacolato)diboron (150 mg, 0,59 mmol) và kali axetat (97 mg, 0,99 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml), sau đó, [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (36 mg, 0,05 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm nóng ở nhiệt độ 95°C trong 2 giờ. Sau thời điểm này, phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celite®. Hợp chất nêu ở đề mục này được sử dụng trực tiếp dưới dạng dung dịch trong 1,4-dioxan, giả sử một hiệu suất định lượng.

Hợp chất trung gian 17

6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metoxy)-quinazolin

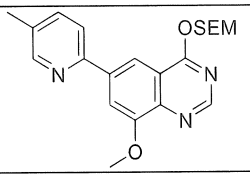
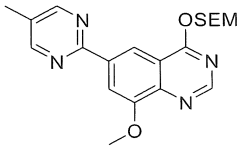


Bổ sung 2-bromo-5-flopyridin (137 mg, 0,78 mmol), xesi cacbonat (508 mg, 1,56 mmol), 1,4-dioxan (8 ml) và nước (1 ml) vào 8-metoxy-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metoxy) quinazolin (330 mg, 0,78 mmol). Nitơ được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong 10 phút trước khi tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (90 mg, 0,078 mmol) được bổ sung vào. Sau đó, phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau thời điểm này, hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Celite® và cô *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 0 – 60% etyl axetat trong xyclohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (226 mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J = 9,1 Hz, 4,4 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,91 (dt, J = 2,4, 9,1Hz, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,64 (t, J = 8,1Hz, 2 H), 0,97 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 0,01 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 402 ở 5,43 phút.

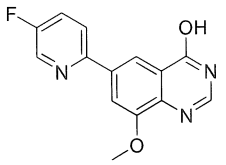
Các hợp chất trung gian sau được báo cáo trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình giống như được mô tả để điều chế 6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metoxy)-quinazolin (Hợp chất trung gian 17):

Số hợp chất trung gian	**Tên hóa học Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích ^{1}H NMR LC-MS**
Hợp chất trung gian 21	6-(5-metylpyridin-2-yl)-8-metoxy-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)quinazolin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,60-8,59 (m, 1 H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 8,10-8,08 (m, 2 H), 7,80-7,78 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,70-3,64 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 0,94-0,90 (m, 2 H), 0,01 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 398 ở 5,12 phút.

		
Hợp chất trung gian 22	6-(5-metylpyrimidin-2-yl)-8-metoxy-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)quinazolin 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 4,17 (s, 3 H), 3,71-3,67 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 0,99-0,97 (m, 2 H), 0,01 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 399 ở 5,18 phút.

Hợp chất trung gian 23

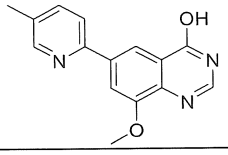
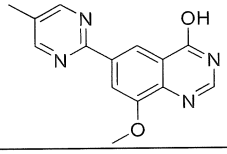
6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxyquinazolin-4-ol



6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)quinazolin (225 mg, 0,56 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) và axit trifloaxetic (0,21 ml, 2,81 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (142 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu cam nhợt.

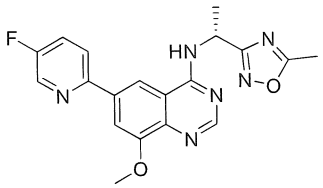
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 9,0 Hz, 4,6 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H) 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,92 (dt, J = 2,4, 9,1Hz, 1 H), 5,69 (br s, 1 H), 4,06 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 272 ở 3,08 phút.

Các hợp chất trung gian sau được báo cáo trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình giống như được mô tả để điều chế 6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxyquinazolin-4-ol (Hợp chất trung gian 23):

Số hợp chất trung gian	Tên hóa học Cấu trúc	Dữ liệu phân tích ^{1}H NMR LC-MS
Hợp chất trung gian 26	8-metoxy-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,56 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,99-7,93 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,76-7,73 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 268 ở 2,39 phút.
Hợp chất trung gian 27	6-(5-metylpyrimidin-2-yl)-8-metoxyquinazolin-4-ol 	LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 269 ở 2,89 phút.

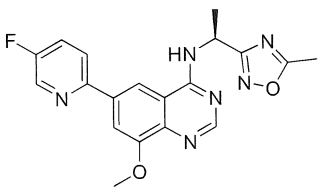
Ví dụ 315

(*R*)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

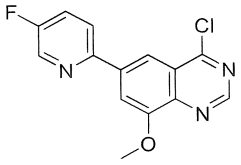


Ví dụ 325

(*S*)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

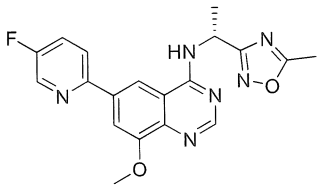


Bước 1: Điều chế 4-clo-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxyquinazolin



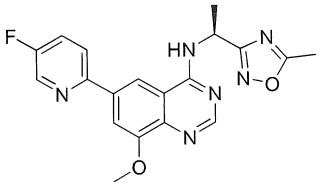
8-metoxy-6-(5-flopyridin-2-yl)quinazolin-4-ol (750 mg, 2,81 mmol) được tạo huyền phù trong thionyl clorua (4,1 ml, 56,12 mmol) và DMF (0,0005 ml, 0,006 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 95°C trong 4 giờ. Phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ *trong chân không* để thu được 4-clo-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxyquinazolin (800 mg, 98%). Cặn thô được đưa trực tiếp vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế (*R*)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin và



và

(*S*)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin



Hỗn hợp gồm 4-clo-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxyquinazolin (100 mg, 0,367 mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,32 ml, 1,84 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được bổ sung (*R*)-1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etan-1-amin (93 mg, 0,735 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong 5 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25 mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 315

(*R*)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1 H), 8,54 (d, J=3,8

Hz, 1 H), 7,88 (s, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,54 (ddd, J=8,6, 8,6, 2,9 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 5,92 - 5,84 (m, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 1,77 (d, J=6,1 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 381 ở 2,90 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 31) ở 2,24 phút.

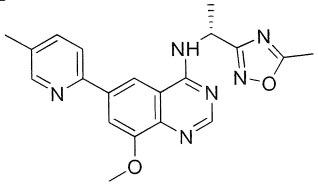
Ví dụ 325

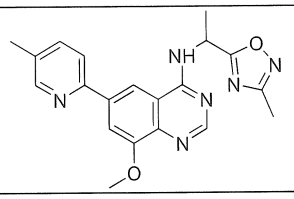
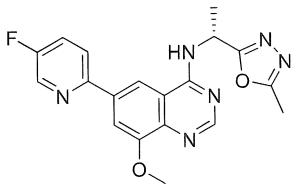
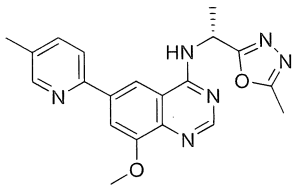
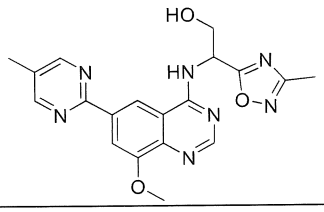
(*S*)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin

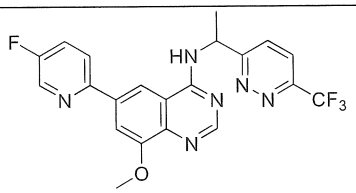
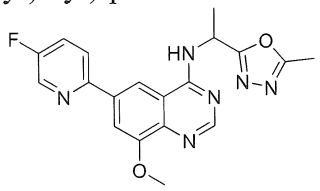
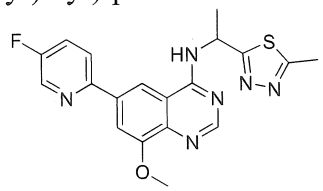
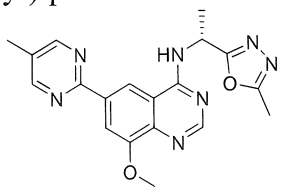
Phân tích không đối xứng (Phương pháp 31) ở 0,58 phút.

Các hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình giống như được mô tả để điều chế (*R*)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin.

Một số hợp chất được tinh chế thêm bằng SFC không đối xứng điều chế để thu được các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết.

Ví dụ số	**Tên hóa học** **Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích** **^{1}H NMR** **LC-MS**
Ví dụ 316 **(Từ Hợp chất trung gian 26)**	(*R*)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,75-8,71 (m, 1 H), 8,59 (s, 2 H), 8,46-8,45 (m, 1 H), 8,21-8,14 (m, 1 H), 8,05 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1 H), 5,82-5,74 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 1,71-1,68 (m, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH$^+$] = 377 ở 3,64 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 38) ở 3,10 phút.
Ví dụ 317 **(Từ Hợp chất trung gian 26)**	8-metoxy-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,89 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,59 (s, 2 H), 8,46 (s, 1 H), 8,15-8,12 (m, 1 H), 8,05 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1 H), 5,87-5,78 (m, 1 H), 4,03 (s,

		3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 1,76 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 377 ở 2,91 phút.
Ví dụ 318 **(Từ Hợp chất trung gian 23)**	6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,84 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,75-8,73 (m, 1 H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,28 (dd, J = 4,4, 8,9 Hz, 1 H), 8,01-7,94 (m, 2 H), 5,94-5,85 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH$^+$] = 381 ở 3,8 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 28) ở 3,17 phút.
Ví dụ 319 **(Từ Hợp chất trung gian 26)**	8-metoxy-*N*-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,85-8,81 (m, 1 H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,49-8,49 (m, 1 H), 8,14-8,10 (m, 1 H), 8,05-8,04 (m, 1 H), 7,81 (dd, J = 1,5, 8,2 Hz, 1 H), 5,94-5,85 (m, 1 H), 4,03-4,02 (m, 3 H), 2,40-2,38 (m, 3 H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH$^+$] = 377 ở 2,55 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 38) ở 1,98 phút.
Ví dụ 320 **(Từ Hợp chất trung gian 27)**	2-((8-metoxy-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,01-8,96 (m, 2 H), 8,86 (s, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 5,75 (q, J = 6,5 Hz, 1 H), 5,38 (dd, J = 5,9, 5,9 Hz, 1 H), 4,15-4,06 (m, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 394 ở 3,38 phút.
Ví dụ 321 **(Từ Hợp chất trung gian 23)**	6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl]quinazolin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,87 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,76 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,34 (dd, J = 4,3, 8,9 Hz, 1 H), 8,21

		(d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,02-7,96 (m, 2 H), 5,91-5,86 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 1,80 (d, J = 7,2 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH^+] = 445 ở 3,35 phút.
Ví dụ 322 **(Từ Hợp chất trung gian 23)**	6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,74 (s, 2 H), 7,48 (ddd, J = 8,4, 8,4, 3,1 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 5,85-5,90 (m, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 1,79 (d, J = 7,9 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp 4): [MH^+] = 381 ở 3,37 phút.
Ví dụ 323 **(Từ Hợp chất trung gian 23)**	6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-*N*-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,86 (dd, J = 4,1, 8,7 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,52 (ddd, J = 8,6, 8,6, 2,8 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,09-6,00 (m, 1 H), 4,14 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 1,89 (d, J = 7,5 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH^+] = 397 ở 3,83 phút.
Ví dụ 324 **(Từ Hợp chất trung gian 27)**	8-metoxy-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,11 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,95 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,85 (s, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,91-5,86 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): [MH^+] = 378 ở 2,53 phút. Phân tích không đối xứng (Phương pháp 13) ở 1,83 phút.

HOẠT TÍNH DƯỢC LÝ CỦA CÁC HỢP CHẤT THEO SÁNG CHẾ.

Thử nghiệm điện sinh lý học in vitro đối với $P2X_3$

Các tế bào biểu hiện các thụ thể $P2X_3$ được phát triển theo thực hành chuẩn và được duy trì ở 37°C trong môi trường CO_2 được làm ẩm 5%. Các tế bào được cấy trong

bình T175 2 ngày trước ngày thử nghiệm và được phân tách khỏi bình bằng cách sử dụng TrypLE khi phát triển đến mức độ nhập dòng là 80-90%. Các tế bào đã phân tách được tạo huyền phù lại trong môi trường không chứa huyết thanh ở mật độ tế bào là $3x10^6$ tế bào/ml và được nạp lên trên hệ thống kẹp dính mảnh màng tự động Sophion Qube. Dung dịch đệm thử nghiệm ngoại bào chứa 145 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM HEPES, và 10 mM glucoza ở độ pH 7,4. Dung dịch thử nghiệm nội bào chứa 140 mM CsF, 10 mM NaCl, 10 mM EGTA, 10 mM HEPES ở độ pH 7,2. Dung dịch gốc chứa chất chủ vận được pha chế trong H_2O và được pha loãng trong dung dịch bể trước khi sử dụng. Tất cả các chất đối kháng được pha chế dưới dạng dung dịch gốc 10 mM trong DMSO và được pha loãng trong dung dịch bể trước khi sử dụng. Tất cả các thí nghiệm được thực hiện dưới cấu hình kẹp dính mảnh màng tế bào nguyên vẹn ở nhiệt độ trong phòng với 384 tế bào riêng rẽ được kẹp điện áp ở -60 mV một cách đồng thời trên thiết bị Sophion Qube. Hai đáp ứng đường cơ sở được thiết lập với việc áp dụng α,β-MeATP (800 nM), với các áp dụng chất chủ vận tiếp theo được rửa bằng cách sử dụng dung dịch đệm thử nghiệm ngoại bào chứa 0,5 U/ml apyraza. Sau khi áp dụng chất chủ vận thứ hai, chất đối kháng được ủ mà không có mặt α,β-MeATP trong 10 phút. Sau khi ủ trước chất đối kháng, 800 nM α,β-MeATP và chất đối kháng được dùng đồng thời để xác định tác dụng ức chế của chất đối kháng. Một nồng độ chất đối kháng được đánh giá dựa trên tế bào đơn, với các nồng độ khác nhau của chất đối kháng được áp dụng vào các tế bào khác trên nền ghi 384. Biên độ dòng điện $P2X_3$ đối chứng được lấy từ biên độ dòng điện đỉnh từ đáp ứng chất chủ vận thứ hai trước khi ủ trước với chất đối kháng. Biên độ dòng điện $P2X_3$ đỉnh với sự có mặt của chất đối kháng được sử dụng để tính tác dụng ức chế ở mỗi nồng độ chất đối kháng theo phương trình dưới đây:

Tỷ lệ phần trăm ức chế của $P2X_3$ = (biên độ đỉnh đối chứng $P2X_3$-biên độ đỉnh chất đối kháng $P2X_3$)/ biên độ đỉnh đối chứng $P2X_3$)*100

Các đường cong nồng độ-đáp ứng được xây dựng từ mười nồng độ khác nhau với mỗi nồng độ của chất đối kháng được thử nghiệm trên ít nhất hai tế bào riêng lẻ. Nồng

độ của chất đối kháng để ức chế dòng điện $P2X_3$ 50% (IC_{50}) được xác định bằng cách làm khớp dữ liệu với phương trình dưới đây:

Y = a + [(b-a) / (1+10^ ((log c-x) d)]

Trong đó 'a' là đáp ứng tối thiểu, 'b' là đáp ứng tối đa, 'c' là IC_{50} và 'd' là độ dốc Hill.

Các kết quả đối với các hợp chất riêng rẽ được đưa ra dưới đây trong bảng 8 và được biểu thị dưới dạng khoảng hoạt động.

Bảng 8

Ví dụ số	h $P2X_3$
1	+++
2	+++
3	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	++
24	++
25	+++
26	++
27	++
28	++
29	+
30	+
31	+++
32	++
33	+++
34	++
35	++

36	++
37	++
38	++
39	+++
40	++
41	++
42	++
43	++
44	++
45	+++
46	++
47	++
48	+++
49	+++
50	+++
51	++
52	++
53	+
54	++
55	++
56	++
57	++
58	++
59	++
60	++
61	++
62	++
63	++
64	+++
65	++
66	++
67	++
68	++
69	++
70	++
71	+
72	+
73	+
74	+
75	++
76	++
77	+
78	+
79	++
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+

85	+
86	+
87	+
88	++
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	++
96	++
97	++
98	++
99	++
100	+
101	+
102	++
103	+
104	++
105	++
106	+
107	+
108	+
109	+
110	++
111	+
113	+++
114	++
115	++
116	+++
117	++
118	+++
119	++
120	++
121	+
122	+
123	+
124	+
125	++
126	++
127	+++
128	++
129	+
130	++
131	++
132	+
133	++
134	+++

135	+++
136	+++
137	+
138	++
139	++
140	+++
141	++
142	+
143	+++
144	++
145	+++
146	++
147	+++
149	+++
153	+++
154	+++
156	++
157	+++
158	+++
159	+
160	+
161	+++
163	++
163a	++
164	++
165	+++
166	++
167	++
168	+
169	++
170	+++
171	+
172	+
173	++
174	++
175	+++
176	++
176a	++
177	++
178	+++
179	++
180	+
183	++
185	+++
186	++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++

191	+++
192	+++
193	++
194	++
195	+++
196	+++
197	++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+++
206	+++
207	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+++
218	++
219	++
220	++
221	+++
222	+++
223	+++
224	++
225	+
226	+
227	+++
229	+++
230	++
232	+++
233	+++
234	++
235	++
236	++
237	+
238	+
239	++
242	+
245	++
246	++

248	+++
249	++
250	+
251	++
252	+
253	+
254	+
255	++
256	++
257	+++
258	++
259	+
260	++
261	+
262	+
263	++
264	+
265	+++
266	+
267	++
269	+++
270	+++
271	+
272	+
273	+
274	+
275	++
276	++
277	+++
278	++
279	++
280	+
281	++
282	+++
283	+
284	+++
285	++
286	++
287	++
288	+
289	+
290	++
291	++
293	++
294	++
295	+
296	+++
297	+++
298	+++

299	++
300	+++
301	++
310	+++
311	++
312	++
313	+++
314	+++
315	+++
316	+++
317	+++
318	++
319	+++
320	++
321	++
322	++
323	+++
324	+++
325	+
326	++

trong đó các hợp chất được phân loại xét về mặt hiệu lực so với hoạt tính ức chế của chúng trên $P2X_3$ theo tiêu chuẩn phân loại dưới đây:

+++: pIC_{50} h $P2X_3 > 6,5$

++: $6,5 < pIC_{50}$ h $P2X_3 > 5,5$

+: $5,5 < pIC_{50}$ h $P2X_3 > 4,5$

Thử nghiệm điện sinh lý học in vitro đối với $P2X_{2/3}$

Hợp chất đại diện theo sáng chế cũng được thử nghiệm đối với thụ thể $P2X_{2/3}$.

Quy trình thử nghiệm được sử dụng cho thử nghiệm $P2X_{2/3}$ giống như thử nghiệm $P2X_3$ với hai cải biến: 1) 10 µM ATP được sử dụng làm chất chủ vận; và 2) biên độ dòng điện trung bình được đo bảy giây sau khi áp dụng chất chủ vận.

Các kết quả của bảng 9 chỉ ra rằng các hợp chất đại diện theo sáng chế là chất đối kháng $P2X_3$ chọn lọc.

Bảng 9

Ví dụ số	**h $P2X_3$**	**h $P2X_{2/3}$**
4	+++	+
19	+++	+

28	++	+
48	+++	+
65	++	+
110	++	+
112	+++	+
116	+++	+
134	+++	+
140	+++	+
145	+++	+
148	+++	++
149	+++	+
150	+++	+
151	+++	+
152	++	+
155	+++	+
175	+++	++
181	+++	++
182	+++	+
184	+++	+
206	+++	+
207	+++	+
208	+++	+
214	+++	+
216	+++	+
217	+++	+
228	+++	+
231	+++	+
240	+++	+
241	+++	++
243	+++	+
244	+++	++
247	+++	+
256	++	+
258	++	+
268	+++	+
282	+++	+
293	++	+
298	+++	+
300	+++	+
314	+++	+
315	+++	+
317	+++	+
319	+++	+
322	++	++
323	+++	+
324	+++	+

trong đó các hợp chất được phân loại xét về mặt hiệu lực so với hoạt tính ức chế của chúng trên các chất dạng đồng chức năng $P2X_3$ hoặc $P2X_{2/3}$ theo tiêu chuẩn phân loại dưới đây:

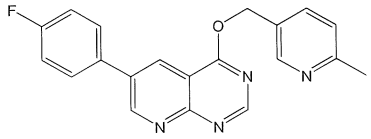
+++: pIC_{50} h $P2X_3$ hoặc h $P2X_{2/3} > 6,5$

++: $6,5 < pIC_{50}$ h $P2X_3$ hoặc h $P2X_{2/3} > 5,5$

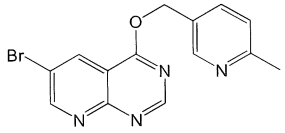
+: $5,5 < pIC_{50}$ h $P2X_3$ hoặc h $P2X_{2/3} > 4,5$

Ví dụ so sánh A

6-(4-flophenyl)-4-[(6-metyl-3-pyridyl)metoxy]pyrido[2,3- d]pyrimidin



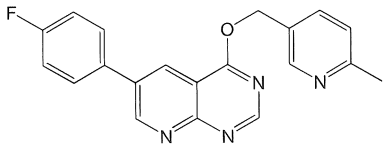
Bước 1: Tổng hợp 6-bromo-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyrido[2,3-d]pyrimidin



6-bromopyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (202 mg, 0,89 mmol) (Hợp chất trung gian 1), 5-hydroxymetyl-2-metylpyridin (110 mg, 0,89 mmol) và triphenylphosphin (328 mg, 1,25 mmol) được khuấy trong THF khô (7 ml) và dung dịch chứa diisopropyl azodicarboxylat (229 µL, 1,16 mmol) trong THF khô (3 ml) được bổ sung vào theo từng giọt và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Phản ứng được lọc và kết tủa được rửa bằng (2:1) DCM/MeOH (20 ml). Phần dịch lọc được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong DCM để thu được 6- bromo-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyrido[2,3-d]pyrimidin (164 mg, 55%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,08 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

Bước 2: Tổng hợp 6-(4-flophenyl)-4-[(6-metyl-3-pyridyl)metoxy]pyrido[2,3-d]pyrimidin



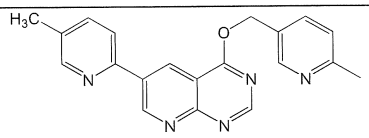
Khí nitơ được sục qua hỗn hợp gồm 6-bromo-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyrido[2,3- d]pyrimidin (84 mg, 0,254 mmol), pinacol este của axit 4-flophenylboronic, (76 mg, 0,342 mmol) và xesi florua (116 mg, 0,761 mmol) trong DMF (1 ml) và nước (0,3 ml). Sau 5 phút, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (29 mg, 0,025 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được làm nóng ở nhiệt độ 95°C trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước (6 ml) và EtOAc (3 ml). Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 × 10 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được cho đi qua vật liệu thủy tinh kỵ nước, được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo thu được 6-(4-flophenyl)-4-[(6-metyl-3-pyridyl)metoxy]pyrido[2,3-d]pyrimidin (52 mg, 59%) dưới dạng 0,5 đương lượng muối format.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,35 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,32 (s, 0,5 H), 7,97 (dd, J = 5,3, 8,6 Hz, 2 H), 7,77 (dd, J = 2,1, 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

LCMS (Phương pháp 4): [MH+] = 347 ở 2,82 phút.

Hợp chất sau được báo cáo trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình giống như được mô tả để điều chế 6-(4-flophenyl)-4-[(6-metyl-3-pyridyl)metoxy]pyrido[2,3-d]pyrimidin.

Ví dụ so sánh số	**Tên hóa học Cấu trúc**	**Dữ liệu phân tích ^{1}H NMR LC-MS**
Ví dụ so sánh B		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,70 (d, J = 2,3

	 6-(5-metylpyridin-2-yl)-4-((6-metylpyridin-3-yl)metoxy)pyrido[2,3-d]pyrimidin	Hz, 1 H), 9,14 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,66-8,60 (m, 2 H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 1,9, 8,0 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): [MH+] = 344 ở 3,31 m

Độ hoạt động của các ví dụ so sánh A và B đã được thử nghiệm trong thử nghiệm điện sinh lý học in vitro đối với P_2X_3 như được mô tả trên đây.

Các kết quả đối với các hợp chất riêng rẽ được đưa ra dưới đây trong bảng 10 và được biểu thị dưới dạng khoảng hoạt động.

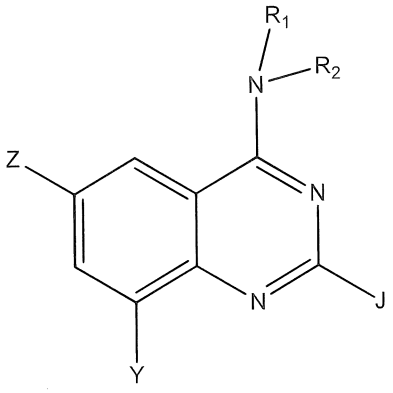
Bảng 10

Ví dụ so sánh số	**h $P2X_3$**
A	không hoạt
B	không hoạt

Không hoạt động: pIC_{50} h $P2X_3 < 4,5$.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, heteroaryl, aryl,

trong đó bất kỳ trong số heteroaryl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl và aryl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl-, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C_1-C_6)haloalkyl-, R^AO-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (C_3-C_7)xycloalkyl-, R^CSO_2-, (R^AR^B)N-;

R_1 là H hoặc (C_1-C_4)alkyl;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl-, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, heteroaryl-(C_1-C_6)hydroxyalkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, (C_3-C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, aryl-(C_1-C_4)alkyl-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)alkylen- và R^AO(C_1-C_4)alkylen- trong đó bất kỳ trong số alkyl, alkylen, aryl, heteroaryl và (C_3-C_8)heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, R^AO(C_1-C_4)alkylen-, (C_1-C_6)haloalkyl, halo, oxo, R^AO-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, heteroaryl, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), -SO_2N(R^AR^B), -O(C_1-C_4)alkylen-N(R^AR^B), aryl tùy ý được thế bởi halo, -OR^C, aryl-(C_1-C_4)alkyl-, -C(O)R^A;

R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm

bao gồm (C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)xycloalkyl-, (C_1-C_6) haloalkyl, hoặc

R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng có một vòng dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại nữa mà là nitơ hoặc oxy, mà tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_4)alkyl và oxo;

R^C ở mỗi lần xuất hiện là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, (R^AR^B)N-, aryl-(C_1-C_4)alkyl-;

Y được chọn từ nhóm bao gồm -OR^D, R^CSO_2, -$NHSO_2R^C$, heteroaryl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl,

trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và (C_3-C_8)heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, -C(O)N(R^AR^B);

R^D được chọn từ nhóm bao gồm H, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, $R^COC(O)$(C_1-C_4)alkylen-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, (C_3-C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, R^CO(C1-C4)alkylen-, (R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)alkylen-,

trong đó bất kỳ trong số (C_3-C_8)heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl-;

J là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, (R^AR^B)N-, (C_1-C_6)haloalkyl, -OR^C và halo;

Trong đó aryl này là hệ vòng cacbon có một vòng mà có 6 nguyên tử trên vòng trong đó vòng này là thơm, và heteroaryl này là gốc thơm có một vòng hoặc hai vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ S, N và O,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh và các muối dược dụng của chúng.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-ylmetyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

6-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-1H-pyridin-2-on,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metyl-4-piperidyl)metyl]quinazolin-4-amin,

(R)-5-(1-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit format,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin,

(R)-5-(1-((8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)quinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit,

8-metoxy-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin,

6-(5-flopyrimidin-2-yl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin,

6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(1-metylpyrazol-3-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin,

6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin,

6-(5-clopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5yl)etyl)-amino)-quinazolin-2-ol,

6-(4-flophenyl)-8-(2-metoxyetoxy)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(oxetan-3-ylmetoxy)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-tetrahydropyran-4-yloxy-quinazolin-4-amin,

Muối natri của axit 2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyaxetic,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-pyrolidin-3-yloxy-quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(morpholin-2-ylmetoxy)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(3,5-diflopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(3-flo-5-metyl-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl] quinazolin-4-amin,

6-(5-etylthiazol-2-yl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-6-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-6-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin,

6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin,

6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl]quinazolin-4-amin,

6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin,

(S)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[(1S)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin;

hoặc các muối dược dụng của chúng.

3. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

6-(5-metylpyridin-2-yl)-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin,

N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)-2-(triflometyl)quinazolin-4-amin,

N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin,

N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin,

2-clo-6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-

4-amin,

N2-xyclopropyl-6-(4-flophenyl)-N4-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-2,4-diamin,

6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-2-morpholinoquinazolin-4-amin,

2-((2-(xyclopropylamino)-6-(4-flophenyl)quinazolin-4-yl)amino)propanamit,

N-xyclopropyl-2-((2-(xyclopropylamino)-6-(4-flophenyl)quinazolin-4-yl)amino)propanamit,

6-(4-flophenyl)-2-metyl-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiophen-2-yl)quinazolin-4-amin,

N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-6-(p-tolyl)quinazolin-4-amin,

N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(4-flophenyl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

2-(4-(((6-metylpyridin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)benzonitril,

2-(4-(((6-metylpyridin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)benzamit,

6-(4-flophenyl)-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin format,

6-(4-flophenyl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

N-((3,5-diflopyridin-2-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)quinazolin-4-amin hydroclorua,

6-(4-flophenyl)-N-metyl-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl) quinazolin-4-amin,

(R)-6-(3,3 diflopyrolidin-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-

yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-morpholino-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-1-metyl-4-(4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino) quinazolin-6-yl)piperazin-2-on,

N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-morpholinoquinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của N2-xyclopropyl-6-(4-flophenyl)-N4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của N2-xyclopropyl-6-(4-flophenyl)-N4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-2-morpholino-quinazolin-4-amin,

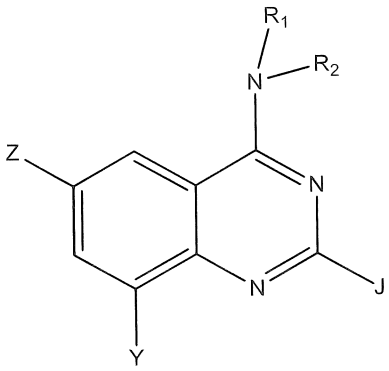
Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-2-morpholino-quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-N2,N2-dimetyl-N4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-N2,N2-dimetyl-N4-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]quinazolin-2,4-diamin;

hoặc các muối dược dụng của chúng.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1,



(I)

trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl và aryl,

trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và aryl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, halo, CN, $(R^AR^B)NC(O)$-, $(C_1\text{-}C_6)$haloalkyl, R^AO-, $(R^AR^B)N(C_1\text{-}C_6)$alkylen-, $(C_3\text{-}C_7)$xycloalkyl-, R^CSO_2-, $(R^AR^B)N$-;

R_1 là H hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkyl,

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, heteroaryl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $(C_3\text{-}C_8)$heteroxycloalkyl-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, heteroaryl-$(C_1\text{-}C_6)$hydroxyalkyl, aryl-$(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $(C_3\text{-}C_8)$heteroxycloalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$xycloalkyl-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl-, $(R^AR^B)N(C_1\text{-}C_6)$alkylen-; $R^AO(C_1\text{-}C_4)$alkylen,

trong đó bất kỳ trong số alkyl, alkylen, aryl, heteroaryl, $(C_3\text{-}C_8)$xycloalkyl và $(C_3\text{-}C_8)$heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $R^AO(C_1\text{-}C_4)$alkylen, $(C_1\text{-}C_6)$haloalkyl, oxo, R^AO-, $(C_3\text{-}C_8)$heteroxycloalkyl-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, heteroaryl, aryl tùy ý được thế bởi halo, R^CO-, $(R^AR^B)N$-, -$NHC(O)R^C$, -$C(O)N(R^AR^B)$, halo, -$SO_2N(R^AR^B)$, aryl-$(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, -$C(O)R^A$,

R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm $(C_1\text{-}C_4)$alkyl- và $(C_1\text{-}C_6)$ haloalkyl, hoặc

R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng có một vòng dị vòng no có 6 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại nữa mà là nitơ hoặc

oxy, mà tùy ý được thế bởi (C_1-C_4)alkyl- và oxo;

R^C là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, (R^AR^B)N-, aryl-(C_1-C_4)alkyl-,

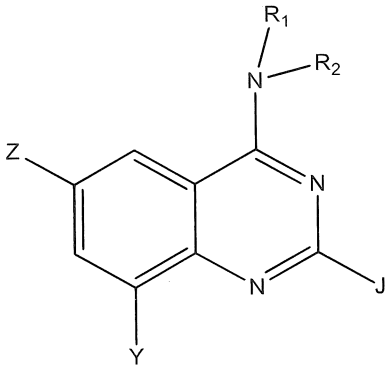
Y được chọn từ nhóm bao gồm -OR^D, R^CSO_2-, -$NHSO_2R^C$, heteroaryl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl,

trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và (C_3-C_8)heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, -C(O)N(R^AR^B);

J là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, -OR^C,

R^D là H hoặc (C_1-C_6)alkyl.

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1,



(I)

trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl và aryl,

trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và aryl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C_1-C_6)haloalkyl, R^AO-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (C_3-C_7)xycloalkyl-, R^CSO_2-, (R^AR^B)N-;

R_1 là H,

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl, heteroaryl-(C_1-C_6)hydroxyalkyl, aryl-(C_1-C_4)alkyl-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, (C_3-C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-; R^AO(C_1-C_4)alkylen,

trong đó bất kỳ trong số alkyl, alkylen, aryl, heteroaryl, (C_3-C_8)xycloalkyl và (C_3-C_8)heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, R^AO(C_1-C_4)alkylen, (C_1-C_6)haloalkyl, oxo, R^AO-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl, heteroaryl, aryl tùy ý được thế bởi halo, R^CO-, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), -SO_2N(R^AR^B), aryl-(C_1-C_4)alkyl-, -C(O)R^A,

R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)alkyl-và (C_1-C_6) haloalkyl, hoặc

R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng có một vòng dị vòng no có 6 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại nữa mà là nitơ hoặc oxy, mà tùy ý được thế bởi (C_1-C_4)alkyl- và oxo;

R^C là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, (R^AR^B)N-, aryl-(C_1-C_4)alkyl-,

Y được chọn từ nhóm bao gồm -OR^D, R^CSO_2-, -$NHSO_2R^C$, heteroaryl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl,

trong đó bất kỳ trong số heteroaryl và (C_3-C_8)heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, -C(O)N(R^AR^B);

J là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl, -OR^C,

R^D là H hoặc (C_1-C_6)alkyl.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 4 và 5, được chọn từ nhóm bao gồm:

(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-2-metyl-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5 yl)etyl)quinazolin-4-amin

(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-amino)-quinazolin-2-ol,

(R)-6-(4-flophenyl)-2,8-dimetoxy-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

N-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

4-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)-1-metylpyridin-2(1H)-on,

N-((2-(dimetylamino)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

N-((5-clopyrimidin-2-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

5-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)-N-metylpicolinamit,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-metylpyrimidin-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

N-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

N-(xyclopropylmetyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-(1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

N-((6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[[5-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]quinazolin-4-amin,

3-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)tetrahydrothiophen 1,1-dioxit,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 3-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)tetrahydrothiophen 1,1-dioxit,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 3-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)tetrahydrothiophen 1,1-dioxit,

N-(5-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)pyridin-2-yl)axetamit,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-metylpiperidin-4-yl)quinazolin-4-amin,

N1-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diamin,

(S)-2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etan-1-ol,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-morpholinopyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

N-(4-etoxybenzyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[[2-(triflometyl)-4-pyridyl]metyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

4-(2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)etyl)morpholin-3-on,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-ylmetyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-(2,2,2-trifloetoxy)pyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

N-((4-etyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-ylmetyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

3-(((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)metyl)-6-metylpyridin-2(1H)-on,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((3-(piperidin-1-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((4-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((2-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

N-((5,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metylimidazol-2-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-phenylxyclopropyl)quinazolin-4-amin,

N-[(3-clo-4-pyridyl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

2-(3-clo-4-pyridyl)-2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]etanol,

N-[(3S,4R)-4-etoxytetrahydrofuran-3-yl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

N-[(1,1-dioxothian-4-yl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

4-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-1-metyl-piperidin-2-on,

6-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-1H-pyridin-2-on,

3-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-1,4-dihydro-1,2,4-triazol-5-on,

N-[[1-(4-clophenyl)xyclopropyl]metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

(5R)-5-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]pyrolidin-2-on,

(1S)-2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-1-phenyl-etanol,

N'-[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]-N,N-dimetyl-1-(4-pyridyl)etan-1,2-diamin,

(2S)-2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-4-metyl-pentanamit,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2H-tetrazol-5-ylmetyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(2-metylindazol-6-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

N-[2-[4-(dimetylamino)phenyl]etyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

4-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)quinazolin-4-amin,

N-[(1R,5S)-8-benzyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

N-[[4-[2-(dimetylamino)etoxy]phenyl]metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(3-pyrolidin-1-ylpropyl)quinazolin-4-amin,

(1S,2R)-1-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]indan-2-ol,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-7-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

N-[(6-cloimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

N-[(4-benzyloxyphenyl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

N-[(1-benzylazetidin-3-yl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metyl]quinazolin-4-amin,

N-[xyclohexyl(phenyl)metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

3-(3-clophenyl)-3-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]propan-1-ol,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metylbenzimidazol-5-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-1-phenyl-etyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1S)-1-metyl-2-pyrolidin-1-yl-etyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metylindazol-7-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metylazetidin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

(1R,2S)-1-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]indan-2-ol,

3-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-1-metyl-pyrolidin-2-on,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-tetrahydropyran-4-yletyl)quinazolin-4-amin,

N-[[3-clo-5-(triflometyl)-2-pyridyl]metyl]-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

1-[4-[[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]metyl]-1-piperidyl]etanon,

2,2-diflo-3-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]propan-1-ol,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-piperazin-1-yletyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(pyrolidin-3-ylmetyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(pyrolidin-2-ylmetyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-metyl-2-morpholino-etyl)quinazolin-4-amin,

(S)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metylpyrolidin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

N1,N1-dietyl-N3-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)propan-1,3-diamin,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-metylpiperidin-3-yl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((1-metylpiperidin-2-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-(1-metylazetidin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

2-[[6-(4-flophenyl)-8-metoxy-quinazolin-4-yl]amino]-2-tetrahydropyran-4-yl-etanol format,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metyl-4-piperidyl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[(1-metylindazol-4-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

(R)-5-(1-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit format,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-morpholinoetyl)quinazolin-4-amin,

N-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)metyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin,

6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)nicotinonitril,

6-(5-(diflometyl)pyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)pyridin-3-ol,

6-(5-(diflometoxy)pyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)quinazolin-4-amin,

6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)nicotinamit,

6-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)-N-metylnicotinamit,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-(triflometoxy)pyridin-2-yl)quinazolin-4-amin,

6-[5-(dimetylamino)-2-pyridyl]-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(5-xyclopropylpyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(5-clopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(6-metylpyridin-3-yl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(6-metoxypyridazin-3-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(6-metylpyridazin-3-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin,

6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(5-flopyrimidin-2-yl)-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-[8-metoxy-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-6-yl]pyridazin-3-ol,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(5-metoxypyridin-2-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)quinazolin-4-amin,

6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(4-metylthiazol-2-yl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(2-metylthiazol-5-yl)quinazolin-4-amin,

(R)-5-(1-((8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)quinazolin-4-yl)amino)etyl)-2-(triflometyl)pyridin 1-oxit,

(R)-8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin,

6-(5-flopyrimidin-2-yl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin,

6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(1-metylpyrazol-3-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin,

6-[5-(diflometyl)-2-pyridyl]-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin,

6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(3-metylisothiazol-5-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-6-(5-metylpyridin-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-6-(5-metylthiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-6-ol,

(R)-8-metoxy-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(5-(triflometyl)thiazol-2-yl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4,5-dimetylthiazol-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flo-3-metylphenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(2,4-diflophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flo-3-metoxyphenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flo-2-(triflometyl)phenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(3-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(2,4-diflophenyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]quinazolin-4-amin,

6-[4-[(dimetylamino)metyl]phenyl]-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin format,

4-[8-metoxy-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-6-yl]-N,N-dimetyl-benzamit,

6-[4-(dimetylamino)phenyl]-8-metoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

8-metoxy-6-(4-metoxyphenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,6-(3,4-diflophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flo-2-metoxyphenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-6-(2,4,6-triflophenyl)quinazolin-4-amin,

2-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)-5-metylbenzonitril,

5-flo-2-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)benzonitril,

5-flo-2-(8-metoxy-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-6-yl)phenol,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-2-metyl-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5 yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy 4-((1-(2 (triflometyl)pyrimidin-5 yl)etyl)-amino)-quinazolin-2-ol,

6-(4-flophenyl)-8-iodo-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-8-(metylsulfonyl)quinazolin-4-amin,

(R)-N-(6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)metansulfonamit,

N-(6-(4-flophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl)metansulfonamit,

(R)-6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-sulfonamit,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(4-flophenyl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-8-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-(pyridin-4-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-4-(6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)-N,N-dimetylbenzamit,

(R)-6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)-quinazolin-8-ol,

6-(4-flophenyl)-4-(((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)amino)quinazolin-8-ol,

((R)-8-metoxy-6-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-6-(5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-6-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-6-(5-metyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-6-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 2-((6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của N-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của N-(1-(3-etyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của N-(1-xyclopropyletyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của N-(1-xyclopropyletyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn của N3-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)-N1,N1-dimetylbutan-1,3-diamin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của N3-(6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-yl)-N1,N1-dimetylbutan-1,3-diamin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-N-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-8-metoxy-quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[2-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propyl]quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-[2-metyl-1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propyl]quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 1 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

Chất đồng phân đối ảnh đơn 2 của 6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-iodo-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(4-flophenyl)-8-(metylsulfonyl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl)quinazolin-4-amin,

(rac)-N-(1-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)etyl)-6-(4-flophenyl)-8-metoxyquinazolin-4-amin,

(S)-6-(4-flophenyl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

6-(3,5-diflopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)quinazolin-4-amin,

6-(3-flo-5-metyl-2-pyridyl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl] quinazolin-4-amin,

6-(5-etylthiazol-2-yl)-8-metoxy-*N*-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,(R)-8-metoxy-6-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amine,(R)-8-metoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-6-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)-6-(5-metylpyridin-2-yl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[1-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin,

6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metyl-2-pyridyl)quinazolin-4-amin,

2-((8-metoxy-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-yl)amino)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etan-1-ol,

6-(5-flo-2-pyridyl)-8-metoxy-N-[1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl]quinazolin-4-amin,

6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

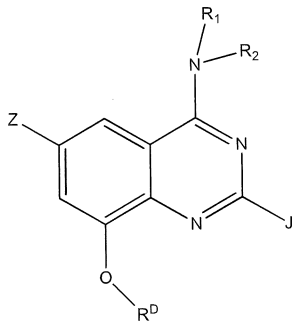
6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin,

(S)-6-(5-flopyridin-2-yl)-8-metoxy-N-(1-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

8-metoxy-N-[(1S)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-6-(5-metylpyrimidin-2-yl)quinazolin-4-amin.

7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó Y là $-OR^D$, được biểu thị bằng công thức (Ia)



(Ia)

trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm aryl,

trong đó bất kỳ trong số aryl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo;

R_1 là H,

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm heteroaryl(C_1-C_4)alkyl-,

trong đó bất kỳ trong số heteroaryl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_6)haloalkyl;

R^A và R^B ở mỗi lần xuất hiện một cách độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_4)alkyl-;

R^C ở mỗi lần xuất hiện là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_6)alkyl;

R^D được chọn trong nhóm bao gồm H, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-, $R^COC(O)$(C_1-C_4)alkylen-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alkylen-, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, R^CO(C1-C4)alkylen-, (R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)alkylen-, (C_3-C_8)xycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl-,

trong đó bất kỳ trong số (C_3-C_8)heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm được chọn từ (C_1-C_3)alkyl;

J là H.

8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, được chọn từ:

(R)-6-(4-flophenyl)-8-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-N-(1-(2-(triflometyl) pyrimidin-5-yl)etyl)quinazolin-4-amin,

(R)-4-(2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)-8-(4-flophenyl)-3-oxo-N-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxamit,

6-(4-flophenyl)-8-isopropoxy-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

8-(xyclopropylmetoxy)-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyetanol,

2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxy-N,N-dimetyl-axetamit,

6-(4-flophenyl)-8-(2-metoxyetoxy)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(oxetan-3-ylmetoxy)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-tetrahydropyran-4-yloxy-quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(2-morpholinoetoxy)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-[(1-metyl-4-piperidyl)oxy]-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

8-[3-(dimetylamino)propoxy]-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

etyl 2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyaxetat,

8-etoxy-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

Muối natri của axit 2-[6-(4-flophenyl)-4-[(6-metylpyridazin-3-yl)metylamino]quinazolin-8-yl]oxyaxetic,

8-(azetidin-3-ylmetoxy)-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-pyrolidin-3-yloxy-quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(morpholin-2-ylmetoxy)quinazolin-4-amin,

8-(azetidin-3-yloxy)-6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(4-piperidyloxy)quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-[(1-metylazetidin-3-yl)metoxy]-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-8-[(4-metylmorpholin-2-yl)metoxy]-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-(1-metylpyrolidin-3-yl)oxy-quinazolin-4-amin,

R)-2-((6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)oxy)axetamit,

(*R*)-2-((6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)oxy)-1-(pyrolidin-1-yl)etan-1-on,

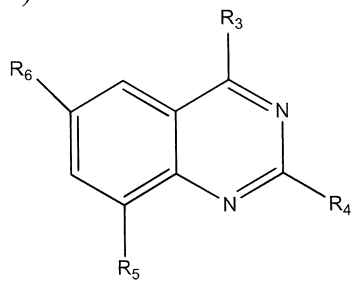
(*R*)-*N*,*N*-dietyl-2-((6-(4-flophenyl)-4-((1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)etyl)amino)quinazolin-8-yl)oxy)axetamit,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-[(3S)-pyrolidin-3-yl]oxy-quinazolin-4-amin,

6-(4-flophenyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-8-[(3R)-pyrolidin-3-yl]oxy-quinazolin-4-amin

9. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định ở điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, đơn lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, trộn lẫn với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng.

10. Hợp chất có công thức (Ib)



(Ib)

trong đó

R_3 là OH hoặc halo,

R_4 là H hoặc OH,

R_5 là -OMe,

R_6 là Z,

trong đó Z là như được xác định ở điểm 1.