



(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) 
1-0022304

(51)⁷ **C07D 495/04, 417/12, A61K 31/519,**
A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2014-02547

(22) 27.12.2012

(86) PCT/KR2012/011571 27.12.2012

(87) WO2013/100632 04.07.2013

(30) 10-2011-0146818 30.12.2011 KR

(45) 25.11.2019 380

(43) 27.10.2014 319

(73) HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)

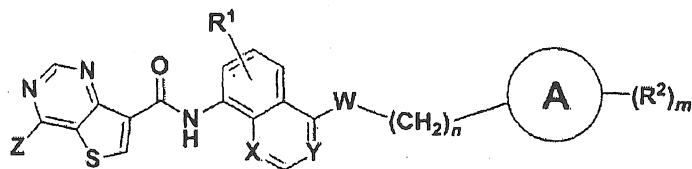
214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910, Republic of Korea

(72) BAE, In Hwan (KR), SON, Jung Beom (KR), HAN, Sang Mi (KR), KWAK, Eun Joo (KR), KIM, Ho Seok (KR), SONG, Ji Young (KR), BYUN, Eun Young (KR), JUN, Seung Ah (KR), AHN, Young Gil (KR), SUH, Kwee Hyun (KR)

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) **HỢP CHẤT THIENO[3,2-D]PYRIMIDIN CÓ HOẠT TÍNH ỨC CHẾ PROTEIN KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, có hoạt tính ức chế đối với protein kinaza, và dược phẩm chứa chúng để phòng và điều trị các bệnh sinh trưởng tế bào bất thường.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất thieno[3,2-d]-pyrimidin và muối được dùng của nó, có hoạt tính ức chế protein kinaza, và dược phẩm chứa nó làm hoạt chất để phòng và điều trị các bệnh gây ra do sự sinh trưởng tế bào bất thường bằng cách ức chế các protein kinaza này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là enzym đóng vai trò then chốt trong việc điều phối quá trình truyền tín hiệu thông qua sự phosphoryl hóa nhóm hydroxyl có mặt trên gốc tyrosin, serin hoặc threonin, và do đó, có liên quan mật thiết đến việc điều hòa sự sinh trưởng, biệt hóa, tăng sinh, v.v. của tế bào.

Như đã biết, sự cân bằng giữa “trạng thái bật” và “trạng thái tắt” của con đường tín hiệu nội bào là thiết yếu để duy trì tình trạng nội cân bằng của tế bào. Khi con đường tín hiệu nội bào bình thường, ví dụ chủ yếu tiếp diễn ở “trạng thái bật” của các tín hiệu nội bào, bị gián đoạn do sự biểu hiện quá mức hoặc đột biến của protein kinaza cụ thể, thì có thể dẫn đến sự bùng phát các bệnh khác nhau như bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh chuyển hóa và bệnh não. Ước tính rằng bộ gen của người chứa 518 protein kinaza, chiếm xấp xỉ 1,7% toàn bộ gen người [Manning et al., Science, 298,(2002), 1912]; và các protein kinaza có thể được chia thành tyrosin protein kinaza (bằng hoặc lớn hơn 90 loại) và serin/threonin protein kinaza. Các tyrosin protein kinaza có thể được chia thành tyrosin kinaza thụ thể bao gồm 58 kinaza riêng biệt có thể còn được phân loại tiếp thành 20 tiểu loại, và tyrosin kinaza tế bào chất/không phải thụ thể bao gồm 32 kinaza riêng biệt có thể còn được phân loại tiếp thành 10 tiểu loại. Tyrosin kinaza thụ thể có miền kinaza trên bề mặt, nơi nó có thể gắn với yếu tố sinh trưởng, và vị trí hoạt động nơi diễn ra sự phosphoryl hóa của gốc tyrosin. Việc gắn kết của yếu tố sinh trưởng với miền ngoại bào của thụ thể này có thể làm cho tyrosin kinaza thụ thể tạo thành polyme, điều này có thể dẫn đến sự tự phosphoryl hóa của các gốc tyrosin cụ thể trong miền tế bào chất. Điều này có thể kích hoạt một loạt biến cố thông qua sự phosphoryl hóa các protein nội bào, mà

cuối cùng là dẫn truyền tín hiệu ngoại bào đến nhân, từ đó gây ra sự phiên mã và tổng hợp các gen khác nhau có liên quan đến sự sinh trưởng, biệt hóa, tăng sinh tế bào và các quá trình tương tự.

Trong số các kinaza tế bào chất khác nhau, RAF là một trong các kinaza tham gia vào con đường protein kinaza được hoạt hóa bởi tác nhân phân bào (mitogen-activated protein kinase - MAPK) Ras-RAF-MEK-ERK thẳng, được kích hoạt bởi protein kinaza thụ thể, protein kinaza thụ thể này được hoạt hóa bởi yếu tố sinh trưởng [Solit, D. B. et al., Nature, 439,(2006), 358]. Hiện nay, đã biết ba loại chất đồng dạng của chúng đó là A-RAF, B-RAF và C-RAF (RAF-1) [Jansen HW, et al., EMBO J, 2, (1983), 1969; Marais R. et al., Cancer Surv, 27,(1996), 101]. Do quan sát thấy sự hoạt hóa bất thường trong con đường MAPK ở khoảng 30% mô ung thư của người và xác nhận được các đột biến gen của B-RAF và C-RAF thể hiện sự hoạt hóa sai lệch trong các mô ung thư, nên phải thừa nhận là RAF đóng vai trò rất quan trọng trong con đường MAPK của các mô ung thư.

Do đó, các phương pháp sử dụng hợp chất có tác dụng ức chế hoạt động bất thường của RAF kinaza đã được gợi ý để điều trị bệnh ung thư. Vì vậy, nhiều RAF và chất ức chế RAF kinaza cải biến hiện đang được nghiên cứu hoặc thử nghiệm lâm sàng. Ví dụ về các chất ức chế RAF kinaza này bao gồm: sorafenib (Nexavar®, Bayer) được sử dụng để điều trị bệnh ung thư gan, vemurafenib (PLX-4032, RG7204, Roche) gần đây đã được phê chuẩn để điều trị u melanin; và các ví dụ về các chất hiện đang được thử nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm: regorafenib và RDEA119 của Bayer, RAF265 của Novartis, E3810 của Advan Chem, DCC2036 của Deciphera Pharma., CKI-27 của Chugai Pharma., RO-5126766 của Roche, v.v..

Tuy nhiên, hiệu lực của các dược chất này bị nghi ngờ khi dùng trong thời gian dài mặc dù biểu hiện ban đầu của chúng là tốt, do quan sát thấy tính kháng thuốc ở một số bệnh nhân khoảng 7 tháng sau khi dùng thuốc lần đầu.

Đã có giả thiết rằng sự thoái hóa này có thể do tính kháng thuốc của chất ức chế B-RAF, gây ra do sự hoạt hóa bất thường con đường MAPK do các thay đổi trong RAF, sự hoạt hóa hệ thống tín hiệu bổ sung trong số các chất đồng dạng RAF khác nhau, hoặc sự hoạt hóa của các kinaza thụ thể khác nhau không phải MAPK như là kết quả của sự hoạt hóa của các con đường Ras khác nhau, protein then chốt

được sử dụng trong đột truyền tín hiệu bao gồm các tiểu loại K-Ras, N-Ras và H-Ras.

Một trong số các con đường tín hiệu mà RAF kinaza không có liên quan là C-FMS (sacrom McDonough tế bào loài mèo), còn được gọi là thụ thể yếu tố kích thích khuẩn lạc-1 (colony-stimulating factor-1 receptor - CSF-1R), là thành viên của họ các gen được phân lập ban đầu từ chủng Susan McDonough của virus sacrom của loài mèo. FMS là thụ thể của yếu tố kích thích khuẩn lạc-đại thực bào (macrophage-colony-stimulating factor - M-CSF) được mã hóa bởi tiền gen sinh ung thư C-FMS, thuộc RTK nhóm III cùng với Kit, Flt-3 và PDGFR. Đã có báo cáo rằng tyrosin kinaza FMS có liên quan đến sự di căn bệnh ung thư.

Một ví dụ khác là protein tyrosin kinaza thụ thể được gọi là thụ thể miền discoidin (discoidin domain receptor - DDR), là phân họ của tyrosin kinaza thụ thể chứa miền ngoại bào liên quan đến lectin discoidin. Trong trường hợp động vật là người, có hai loại protein DDR, loại DDR1 và loại DDR2, có trình tự axit amin tương tự và được mã hóa bởi các gen khác nhau. Đã có báo cáo rằng các protein DDR có thể có liên quan đến quá trình phát triển và di căn ung thư. Ngoài ra, quan sát thấy biểu hiện điều chỉnh tăng của DDR trong một số tế bào khối u, cùng với báo cáo rằng biểu hiện điều chỉnh tăng của DDR làm tăng biểu hiện của MMP-1 và MMP-2, là các enzym có liên quan đến sự phát triển bệnh ung thư. Từ đó, người ta cho rằng việc ức chế các kinaza này có thể tạo ra được tác dụng trị liệu chống lại các loại bệnh ung thư khác nhau. Vì vậy, hợp chất có hoạt tính ức chế không chỉ RAF, mà còn cả FMS, DDR1 và DDR2 kinaza có thể là hữu ích hơn trong việc điều trị các bệnh ung thư khác nhau kể cả bệnh ung thư kháng thuốc, so với chất ức chế RAF kinaza thông thường.

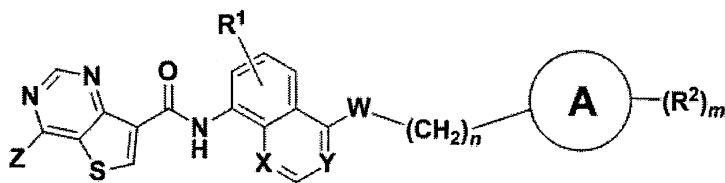
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần giải quyết bởi sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư khó chữa như bệnh ung thư kháng thuốc nhờ ức chế không chỉ RAF, là chất điều hòa sự sinh trưởng, biệt hóa và tăng sinh tế bào then chốt, mà còn ức chế cả FMS, DDR1 và DDR2 kinaza.

Các cách giải quyết vấn đề

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có hoạt tính ức chế đối với RAF, FMS, DDR1 và DDR2 kinaza:



(I)

trong đó,

A là hydro, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, C₆₋₁₀ aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được khử hoặc được thế bởi hydro;

W là O, S, S(O), S(O)₂, NH, -NHNH- hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh;

X và Y độc lập với nhau là CH hoặc N;

Z là hydro, C₁₋₃ alkyl hoặc NR³R⁴, trong đó R³ và R⁴ này độc lập với nhau là hydro, C₁₋₆ alkyl hoặc -(CH₂)_q-B-, B là NR⁵R⁶, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh;

R¹ là hydro, halogen, C₁₋₃ alkyl hoặc C₁₋₃ alkoxy, trong đó alkyl hoặc alkoxy này không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

R² là hydro, halogen, -CF₃, -NO₂, -OH, -CN, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, -NR⁷R⁸, -NH₂SO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -C(O)R¹¹, -NHC(O)R¹², -NHC(O)OR¹³, -S(O)R¹⁴, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, C₆₋₁₀ aryloxy, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc heteroaryloxy có 5 đến 10 cạnh, trong đó R² này được nối với A qua -(CH₂)_p- hoặc được thế bởi C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄alkyl, C₁₋₄ alkylcarbonyl hoặc một hoặc nhiều nguyên tử halogen,

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ và R¹⁴ độc lập với nhau là hydro, -NH₂, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, alkyl, alkoxy, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;
 m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;
 n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2; và
 khi A là hydro, thì m bằng 0.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin có công thức (I), muối được dụng, chất đồng phân lập thể, hydrat và solvat của nó làm hoạt chất để phòng hoặc điều trị các bệnh gây ra do sự hoạt hóa bất thường của protein kinaza.

Hiệu quả của sáng chế

Dược phẩm chứa hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin có công thức (I), muối được dụng, chất đồng phân lập thể, hydrat và solvat của nó theo sáng chế là hiệu quả để phòng hoặc điều trị các bệnh sinh trưởng tế bào bất thường gây ra do sự hoạt hóa bất thường của protein kinaza.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Thuật ngữ 'halogen' được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ flo, clo, brom hoặc iot, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Thuật ngữ 'alkyl' được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng, hoặc mạch nhánh, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Thuật ngữ 'xycloalkyl' được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ alkyl vòng, ví dụ, xyclopropyl, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Thuật ngữ 'aryl' được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nhóm thơm có một vòng hoặc hai vòng, ví dụ, phenyl và naphtyl, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Thuật ngữ 'heteroxycloalkyl' được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ alkyl vòng, ví dụ, alkyl một vòng hoặc hai vòng, chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tốt hơn là từ một đến bốn nguyên tử khác loại, được chọn từ O, N và S, trừ khi có chỉ dẫn khác. Ví dụ về monoheteroxycloalkyl bao gồm piperidinyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperazinyl và các nhóm tương tự của chúng, nhưng không bị giới hạn ở các nhóm này.

Thuật ngữ 'heteroaryl' được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ nhóm thơm, ví dụ, nhóm có một vòng hoặc hai vòng, chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại

được chọn từ O, N và S, và một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trên vòng có thể được thế bởi C=O, trừ khi có chỉ dẫn khác. Ví dụ về heteroaryl một vòng bao gồm thiazolyl, oxazolyl, thiophenyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, isooxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và các nhóm tương tự của chúng, nhưng không bị giới hạn ở các nhóm này. Ví dụ về heteroaryl hai vòng bao gồm indolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzthiazolyl, benzthiadiazolyl, benztriazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, furinyl, furopyridinyl, oxocromen, dioxoisindolin và các nhóm tương tự của chúng, nhưng không bị giới hạn ở các nhóm này.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể ở dạng muối được dụng. Muối này có thể là muối cộng axit không độc được dụng chứa anion, nhưng không bị giới hạn ở muối này. Ví dụ, muối này có thể bao gồm muối cộng axit được tạo ra bởi các axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromhydric, axit hydriodic, và các axit khác; các axit carbonic hữu cơ như axit tartaric, axit formic, axit xitric, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit gluconic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric, axit maleic, và các axit khác; và các axit sulfonic như axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtalensulfonic, và các axit khác. Trong số chúng, các muối cộng axit được tạo ra bởi axit sulfuric, axit metansulfonic hoặc axit hydrohalogenic, và các axit khác là được ưu tiên.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể có tâm cacbon không đối xứng, và do đó, có thể ở dạng chất đồng phân R hoặc S, hợp chất raxemic, hỗn hợp không đối quang, hoặc chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, toàn bộ các chất đồng phân và hỗn hợp này được bao gồm trong phạm vi của sáng chế này.

Ngoài ra, các solvat và hydrat của hợp chất có công thức (I) được bao gồm trong phạm vi của sáng chế này.

Theo một phương án thực hiện ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin có công thức (I),

trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl;

W là NH;

Z là NR^3R^4 ;

X là CH; và

Y là N.

Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin được ưu tiên theo sáng chế được minh họa thêm dưới đây. Ngoài các dẫn xuất, các muối được dụng, chất đồng phân, hydrat hoặc solvat của nó cũng có thể được sử dụng.

- 1) 4-amino-N-(1-((4-clophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 2) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 3) N-(1-((4-clophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-(xyclopropylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 4) 4-(xyclopropylamino)-N-(6-metyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 5) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 6) 4-(xyclopropylamino)-N-(6-metyl-1-((3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 7) 4-amino-N-(1-((4-((4-etyl piperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 8) 4-(xyclopropylamino)-N-(1-((4-((4-etyl piperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 9) N-(1-((4-((4-etyl piperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-(metyl amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 10) 4-amino-N-(1-((4-(4-etyl piperazin-1-yl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 11) 4-amino-N-(1-((4-((4-etyl piperazin-1-yl)metyl)phenyl)amino)-6-

metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

12) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

13) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

14) 4-amino-N-(1-((2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

15) 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

16) 4-amino-N-(1-((4-metoxi-phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

17) 4-amino-N-(6-metyl-1-(p-tolylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

18) 4-amino-N-(1-((4-isopropylphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

19) 4-amino-N-(1-((5-(t-butyl)isoxazol-3-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

20) 4-amino-N-(1-((4-flophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

21) 4-amino-N-(6-metyl-1-(thiazol-2-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

22) 4-amino-N-(1-((4-xyanophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

23) 4-amino-N-(6-metyl-1-(quinolin-5-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

24) 4-amino-N-(1-((4-etoxi-phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

25) 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-fenoksi-phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

26) 4-amino-N-(1-((4-hydroxy-phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

27) 4-amino-N-(1-((4-isopropoksi-phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-

yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

28) 4-amino-N-(1-((4-(dimethylamino)-6-metylisquinolin-5-

yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

29) 4-amino-N-(1-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)amino)-6-

metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

30) 4-amino-N-(1-((3,4-dimetoxyphenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-

yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

31) 4-amino-N-(1-((3-fluoro-4-metoxyphenyl)amino)-6-metylisquinolin-

5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

32) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3,4,5-trimetoxyphenyl)amino)isoquinolin-

5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

33) 4-amino-N-(6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-

carboxamit;

34) 4-amino-N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylamino)-6-metylisquinolin-

5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

35) 4-amino-N-(6-metyl-1-((5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-

yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

36) 4-amino-N-(4-((4-chlorophenyl)amino)-7-metylquinazolin-8-

yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

37) 4-(cyclopropylamino)-N-(1-((4-metoxyphenyl)amino)-6-

metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

38) 4-amino-N-(1-((3-chlorophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-

yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

39) 4-amino-N-(1-((3-bromophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-

yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

40) 4-amino-N-(1-((2,4-dichlorophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-

yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

41) 4-amino-N-(1-((3,4-dichlorophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-

yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

42) 4-amino-N-(1-((3,5-dichlorophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-

yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

43) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3,4,5-trichlorophenyl)amino)isoquinolin-5-

yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

44) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-metoxypheyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

45) 4-amino-N-(1-benzylamino-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

46) 4-amino-N-(6-metyl-1-phenoxyisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

47) 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-morpholinophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

48) N-(1-((4-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

49) 4-amino-N-(6-metyl-1-(pyrimidin-4-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

50) 4-amino-N-(1-((4-(diflometoxy)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

51) 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(triflometoxy)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

52) 4-amino-N-(1-((4-clophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

53) 4-amino-N-(5-((4-clophenyl)amino)naphtalen-1-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

54) 4-amino-N-(1-((4-etynylphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

55) 4-amino-N-(1-(isopropylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

56) 4-amino-N-(1-(indolin-6-ylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

57) 4-amino-N-(1-((4-(flometoxy)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

58) N-(1-(4-clophenylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

59) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((dimetylamino)metyl)phenyl)amino)-6-

metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

60) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

61) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((diethylamino)metyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

62) 4-amino-N-(1-((1,4-dietyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

63) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

64) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(morpholinometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

65) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((4-metyl piperazin-1-yl)metyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

66) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((diisopropylamino)metyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

67) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(metylsulfonamido)phenyl)amino)-isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

68) tert-butyl 4-(5-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metylisoquinolin-1-yl)amino)-2-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat;

69) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

70) 4-amino-N-(1-((3-clo-4-metoxypheyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

71) 4-amino-N-(1-((3-(dimetylcarbamoyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

72) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

73) 4-amino-N-(1-((4-clo-2-flophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

74) 4-amino-N-(1-((4-bromo-2-flophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

- 75) 4-amino-N-(1-((4-metoxymetylozyl)amino)-6-metylozinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 76) 4-amino-N-(1-((4-klobenzyl)amino)-6-metylozinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 77) 4-amino-N-(1-(2-(4-klofenyl)hydrazinyl)-6-metylozinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 78) 4-amino-N-(1-((3-((dimetylamino)metylozyl)fenyl)amino)-6-metylozinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 79) 4-amino-N-(6-metylozyl-1-((4-ozo-4H-kromen-6-yl)amino)izochinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 80) N-(1-((3-aketylofenyl)amino)-6-metylozinochin-5-yl)-4-aminothio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 81) 4-amino-N-(1-((4-(2-metoksyetoksy)fenyl)amino)-6-metylozinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 82) 4-amino-N-(6-metylozyl-1-((3-(triflometoksy)fenyl)amino)izochinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 83) N-(1-((4-aketylofenyl)amino)-6-metylozinochin-5-yl)-4-aminothio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 84) 4-amino-N-(6-metylozyl-1-((4-(metylsulfonamido)fenyl)amino)-izochinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 85) 4-amino-N-(6-metylozyl-1-((3-(metylsulfonylozyl)fenyl)amino)izochinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 86) 4-amino-N-(1-((4-klo-3-(metoksymetylozyl)fenyl)amino)-6-metylozinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 87) 4-amino-N-(1-((4-metoksy-3-(metylsulfonamido)fenyl)amino)-6-metylozinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 88) 4-amino-N-(1-((4-klo-3-(metylsulfonamido)fenyl)amino)-6-metylozinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 89) 4-amino-N-(1-((6-klopyridin-3-yl)amino)-6-metylozinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;
- 90) 4-amino-N-(1-((2-klopyridin-4-yl)amino)-6-metylozinochin-5-yl)tio[3,2-d]pyrimidin-7-karboxamid;

- 91) 4-amino-N-(6-methyl(4-(methylsulfonamidomethyl)phenyl)amino)-isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 92) 4-amino-N-(6-methyl-1-((3-(methylsulfonamidomethyl)phenyl)-amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 93) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 94) 4-amino-N-(1-((3-bromo-4-clophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 95) 4-amino-N-(1-((4-(dimethylcarbamoil)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 96) N-(1-((3-axetamidophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 97) 4-amino-N-(6-methyl-1-((1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 98) 4-amino-N-(6-methyl-1-((4-(methylsulfinyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 99) 4-amino-N-(6-methyl-1-((2-methyl-1,3-dioxoisindolin-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 100) 4-amino-N-(1-((6-metoxypyridin-3-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 101) 4-amino-N-(6-methyl-1-((3-(2,2,2-trifloaxetyl)phenyl)amino)-isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 102) 4-amino-N-(6-methyl-1-((4-propionylphenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 103) 4-amino-N-(1-((4-hexanoylphenyl)amino)-6-metylisquinolin-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 104) N-(1-((1-axetyl-1H-indazol-6-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 105) 4-amino-N-(1-((3-clo-4-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 106) 4-amino-N-(6-methyl-1-((5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

- 107) 4-amino-N-(6-metyl-1-((2-metyl-2H-indazol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 108) metyl 4-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metyliisoquinolin-1-yl)amino)benzoat;
- 109) 4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indazol-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 110) 4-amino-N-(6-metyl-1-((2-metyl-2H-indazol-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 111) 4-amino-N-(6-metyl-1-((6-metylpyridin-3-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 112) 4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 113) tert-butyl 6-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metyliisoquinolin-1-yl)amino)-1H-indazol-1-carboxylat;
- 114) N-(1-((1H-indazol-6-yl)amino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit hydroclorua;
- 115) 4-amino-N-(1-((5-clo-2-flophenyl)amino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 116) 4-amino-N-(1-((3-clo-2-flophenyl)amino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 117) 4-amino-N-(1-((3-flo-4-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl)amino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 118) 4-amino-N-(1-((3-clo-1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 119) 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)amino)-isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 120) 4-amino-N-(1-((2-metoxi-4-morpholinophenyl)amino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 121) 4-amino-N-(1-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 122) N-(1-((1H-indazol-5-yl)amino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

- 123) 4-amino-N-(1-((3-clo-2,4-điflophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 124) 4-amino-N-(1-((3-(đimetylamin)propyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit; và
- 125) 4-amino-N-(6-metyl-1-(piperidin-1-yl)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit.

Các dẫn xuất của sáng chế có thể được điều chế thông qua sơ đồ phản ứng 3 bằng cách sử dụng các sản phẩm trung gian thu được trong sơ đồ phản ứng 1 và sơ đồ phản ứng 2 được thể hiện dưới đây, hoặc các sản phẩm trung gian có trên thị trường tương ứng. Ngoài ra, việc phân tích khối lượng của hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin thu được có thể được thực hiện bằng cách sử dụng MicroMass ZQ™ (Waters.)

Dược phẩm chứa hoạt chất là hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc các muối, chất đồng phân, hydrat hoặc solvat của nó có thể được sử dụng để phòng hoặc điều trị các bệnh sinh trưởng tế bào bất thường gây ra do sự hoạt hóa bất thường của protein kinaza.

Ví dụ về các protein kinaza bao gồm ALK, AMPK, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Axl, Blk, Bmx, BTK, CaMK, CDK2/cyclinE, CDK5/p25, CHK1, CK2, c-RAF, DDR1, DDR2, DMPK, EGFR1, Her2, Her4, EphA1, EphB1, FAK, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt-1, Flt-3, Flt-4, Fms (CSF-1), Fyn, GSK3beta, HIPK1, IKKbeta, IGFR-1R, IR, Itk, JAK2, JAK3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, Met, MKK6, MLCK, NEK2, p70S6K, PAK2, PDGFR alpha, PDGFR beta, PDK1, Pim-1, PKA, PKBalpha, PKCalpha, Plk1, Ret, ROCK-I, Rsk1, SAPK2a, SGK, Src, Syk, Tie-2, Tec, Trk hoặc ZAP-70. Dược phẩm theo sáng chế có hoạt tính ức chế tốt đối với các kinaza nêu trên.

Ví dụ về các bệnh sinh trưởng tế bào bất thường gây ra do sự hoạt hóa bất thường của protein kinaza có thể được điều trị bằng dược phẩm theo sáng chế bao gồm bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư não, bệnh ung thư xương, u melanin, bệnh ung thư vú, bệnh lý tuyến xơ, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư

tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư thận, sácom, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư máu, u limphô, bệnh u xơ tuyến, chứng viêm, bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh u mạch, bệnh thận cấp hoặc mạn tính, sự tái phát hẹp mạch vành, các bệnh tự miễn, bệnh hen, các bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh nhiễm trùng cấp tính hoặc các bệnh về mắt gây ra do sự tạo mạch.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa chất mang, tá dược hoặc chất phụ gia được dụng. Dược phẩm này có thể chứa được chất được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế truyền tín hiệu tế bào, chất ức chế nguyên phân, tác nhân alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, thuốc kháng sinh, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế chu kỳ tế bào, chất ức chế topoisomeraza, chất biến đổi phản ứng sinh học, chất kháng hormon, kháng androgen, chất ức chế sự biệt hóa/tăng sinh/sống sót của tế bào, chất ức chế sự chết tế bào theo chương trình, chất ức chế viêm và chất ức chế P-glycoprotein. Trong trường hợp dược phẩm theo sáng chế được bào chế thành chế phẩm thuốc, thì dược phẩm này có thể được sử dụng kết hợp với các dược chất nêu trên hoặc được phát triển thành chế phẩm kết hợp.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa chất mang, tá dược hoặc chất phụ gia được dụng thông thường. Dược phẩm này có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường, và có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm dùng qua đường miệng như viên nén, viên tròn, bột, viên nang, xirô, nhũ tương, vi nhũ tương và các dạng khác hoặc chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa như dùng trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc dưới da.

Đối với chế phẩm dùng qua đường miệng, có thể sử dụng các chất phụ gia hoặc chất mang như xenluloza, canxi silicat, tinh bột ngô, lactoza, sucroza, dextroza, canxi phosphat, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, gelatin, talc, chất diện hoạt, chất tạo hỗn dịch, chất nhũ hóa, chất pha loãng và các chất khác. Đối với chế phẩm để tiêm, có thể sử dụng các chất phụ gia hoặc chất mang như nước, nước muối, dung dịch glucoza, chất tương tự dung dịch glucoza, rượu, glycol, ete (ví dụ, polyetylen glycol 400), dầu, axit béo, este của axit béo, glyxerit, chất diện hoạt, chất tạo hỗn dịch, chất nhũ hóa và các chất khác.

Dưới đây, ví dụ về phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả.

Các từ viết tắt sau được sử dụng trong các ví dụ điều chế, các phương pháp điều chế và các ví dụ dưới đây:

DECP: diethyl clophosphat

DIPEA: N,N-diisopropyletylamin

HATU: [2-(1H-9-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl urani hexaflophosphat]

HOBT: N-hydroxybenzotriazol

DMF: N,N-dimetyl formamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

EA: etyl axetat

CH₂Cl₂: điclometan

EtOAc: etylaxetat

Na₂SO₄: natri sulfat khan

NaOH: natri hydroxit

NaBH(OAc)₃: natri triaxetoxiborohydrit THF: tetrahydrofuran

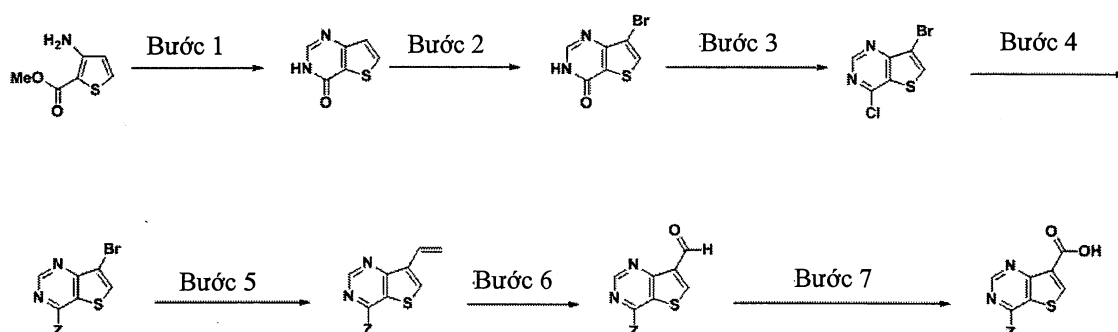
Cs₂CO₃: xesi cacbonat

AIBN: azobisisobutyronitril

Pd₂(dba)₃: tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0)

Hợp chất có công thức (I) theo Sáng chế có thể được điều chế thông qua sơ đồ phản ứng 3 bằng cách sử dụng các sản phẩm trung gian thu được trong các ví dụ điều chế 1 và 2 như được thể hiện lần lượt trong sơ đồ phản ứng 1 và 2.

Sơ đồ phản ứng 1



trong đó Z là như được xác định trong công thức (I).

Các quy trình phản ứng nêu trên được minh họa trong các phản ứng từng

bước sau.

<Bước 1-1>

Trộn axit axetic khan (12 đến 13 đương lượng) và axit formic (12 đến 15 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn). Bổ sung methyl-3-aminothiophen-4-carboxylat (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) vào dung dịch phản ứng thu được, và khuấy trong khoảng 2 đến 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lấy ra dưới áp suất giảm. Bổ sung riêng rẽ amoni format (8/0 đến 9/0 đương lượng) và formamit (150 ml, 3,76 mol), và khuấy hỗn hợp trong khoảng 20 đến 40 phút. Bổ sung nguyên liệu tổng hợp vào hỗn hợp phản ứng thu được, và khuấy trong khoảng 7 đến 9 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140 đến 160°C. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng và khuấy tiếp trong khoảng 11 đến 13 giờ. Lọc chất rắn thu được và rửa bằng nước để thu được hợp chất mong muốn.

<Bước 1-2>

Hòa tan hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) thu được ở <Bước 1-1> trong axit axetic (9,0 đến 11,0 đương lượng). Pha loãng riêng brom (3,0 đến 4,0 đương lượng) trong axit axetic (9,0 đến 11,0 đương lượng) và bổ sung từ từ dung dịch thu được vào dung dịch được điều chế. Đặt dung dịch phản ứng trong thiết bị phản ứng được đậy kín và khuấy trong 17 đến 19 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110 đến 130°C. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và loại axit axetic dưới áp suất giảm. Rót nước đá vào hỗn hợp này, và hợp chất rắn thu được được lọc, sau đó, làm khô. Hợp chất mong muốn thu được mà không cần tinh chế thêm.

<Bước 1-3>

Bổ sung dimethylformamit (2,0 đến 3,0 đương lượng) và diclometan (3,0 đến 4,0 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) vào thiết bị phản ứng. Pha loãng riêng oxalyl clorua (3,0 đến 4,0 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) trong diclometan (3,0 đến 4,0 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) và bổ sung dung dịch thu được vào dung dịch được điều chế trong khoảng thời gian 20 đến 40 phút. Bổ sung hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn 35 g, 0,15 mol) thu

được ở <Bước 1-2> vào đó, gia nhiệt, và hồi lưu trong 2,5 đến 4,0 giờ. Hạ nhiệt độ và bổ sung nước từ từ. Tách lớp hữu cơ thu được và đem lớp nước đi chiết bằng cách sử dụng diclometan. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan. Lớp hữu cơ khô được lọc và cất dưới áp suất giảm, và làm khô dưới khí quyển nitơ để thu được hợp chất mong muốn.

<Bước 1-4>

Hòa tan hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) thu được ở <Bước 1-3> và amoniac 2,0 M (15 đến 25 ml/g, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) trong dung môi 2-propanol, đầy kín trong vật chứa, và khuấy. Nâng nhiệt độ bên ngoài đến khoảng 95 đến 100°C, tiếp theo khuấy trong 7 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và cất dung môi dưới áp suất giảm. Bổ sung nước cất (40 đến 55 ml/g, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) vào sản phẩm cô, tiếp theo khuấy trong 20 đến 40 phút. Lọc chất rắn thu được, và rửa bằng nước cất (15 đến 25 ml/g, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) hai lần. Làm khô hợp chất này trong lò ở nhiệt độ 45 đến 55°C để thu được hợp chất mong muốn.

<Bước 1-5>

Hòa tan hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) thu được ở <Bước 1-4>, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,05 đến 0,08 đương lượng) và đồng iodua (1,0 đến 1,2 đương lượng) trong dung môi 1,4-dioxan (1,5 đến 2,5 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) và khuấy. Bổ sung từ từ tributyl(vinyl)tin (1,1 đến 1,5 đương lượng) vào dung dịch phản ứng thu được và hồi lưu trong 6 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 6 đến 8 giờ. Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và bổ sung dung dịch nước kali florua (3,0 đến 4,0 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) và etylaxetat (3,0 đến 4,0 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) vào đó, sau đó, khuấy mạnh trong 2,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 2,5 đến 3,5 giờ. Lọc dung dịch phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, rửa bằng etyl axetat (0,5 đến 0,8 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn). Tách lớp hữu cơ của phần dịch lọc và làm khô bằng natri sulfat khan. Lớp hữu cơ khô được lọc và cất dưới áp suất giảm, được bổ sung dung dịch đã trộn chứa etylaxetat/hexan = 1/1 (thể tích/thể tích) (0,8 đến 1,2 l/mol, tính theo đơn vị đương

lượng chuẩn), sau đó, khuấy trong 1 giờ. Lọc dung dịch phản ứng thu được dưới áp suất giảm, và rửa bằng dung dịch đã trộn chứa etylaxetat/hexan = 1/1 (thể tích/thể tích) (0,4 đến 0,6 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn). Làm khô chất rắn thu được bằng gió ẩm trong lò (45 đến 55°C) trong 2,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 2,5 đến 3,5 giờ, để thu được hợp chất mong muốn.

<Bước 1-6>

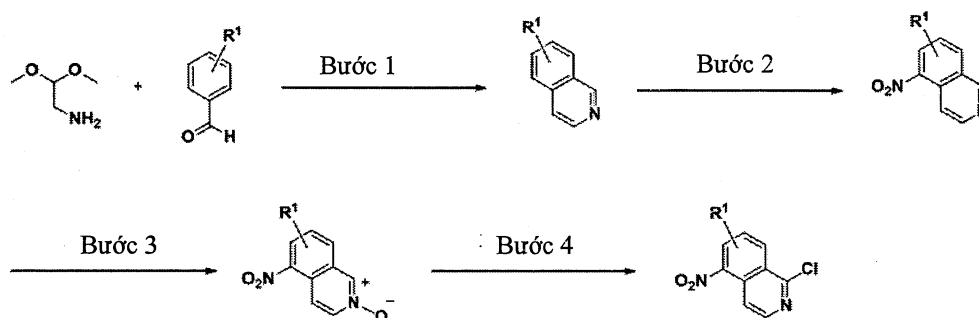
Khuấy hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) thu được ở <Bước 1-5> với dung dịch đã trộn chứa clorofom (0,8 đến 1,2 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) và metanol (0,8 đến 1,2 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn). Làm lạnh dung dịch phản ứng thu được xuống nhiệt độ -65 to -78°C bằng cách đưa khí nitơ vào, sau đó, cấp khí ozon trong 2,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 2,5 đến 3,5 giờ. Máy phát ozon được lấy ra và nâng nhiệt độ dung dịch phản ứng đến nhiệt độ phòng đồng thời đưa khí nitơ vào, bổ sung dimetyl sulfua (0,2 đến 0,4 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) vào đó, tiếp theo khuấy trong 2,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 2,5 đến 3,5 giờ, ở nhiệt độ phòng. Cô dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung etyl axetat (0,3 đến 0,5 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) vào sản phẩm cô, tiếp theo khuấy trong 1,0 đến 1,5 giờ. Lọc dung dịch thu được dưới áp suất giảm, và rửa chất rắn lọc được bằng etyl axetat (0,04 đến 0,06 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn). Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (45 đến 55°C) trong 2,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 2,5 đến 3,5 giờ, để thu được hợp chất mong muốn.

<Bước 1-7>

Hòa tan đinatri hydro phosphat (48,2 g, 0,402 mol) trong nước cất (180 ml), và làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 5°C hoặc thấp hơn, tốt hơn là khoảng 5 đến -3°C. Hòa tan hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) thu được ở <Bước 1-6> trong dung dịch đã trộn chứa axeton (0,8 đến 1,2 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) và dimetyl sulfoxit (0,8 đến 1,2 l/mol), tiếp theo bổ sung từ từ dung dịch thu được vào dung dịch phản ứng điều chế được ở nhiệt độ 5°C hoặc thấp hơn, tốt hơn là trong khoảng nhiệt độ từ 5,0 đến 3,0°C. Hòa tan riêng natri clorua (1,0 đến 1,3 đương lượng) trong nước cất (0,8 đến 1,2 l/mol, tính theo đơn vị

đương lượng chuẩn), sau đó, bổ sung từ từ dung dịch thu được vào dung dịch phản ứng điều chế được ở nhiệt độ 5°C hoặc thấp hơn, tốt hơn là trong khoảng nhiệt độ từ 5,0 đến 1,0°C. Nâng nhiệt độ dung dịch phản ứng đến nhiệt độ phòng, tiếp theo khuấy trong 2,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 2,5 đến 3,5 giờ. Bổ sung nước cất (8,0 đến 12 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) vào đó, sau đó, khuấy tiếp trong 4,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 4,5 đến 5,5 giờ. Lọc dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, và rửa chất rắn thu được bằng ete dietyl (0,3 đến 0,5 l/mol). Bổ sung etanol (0,8 đến 1,2 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) vào chất rắn lọc được, và cất dung dịch này dưới áp suất giảm, làm khô bằng gió ẩm trong lò (45 đến 55°C) trong 2,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 2,5 đến 3,5 giờ, để thu được hợp chất mong muốn.

Sơ đồ phản ứng 2



Sơ đồ phản ứng 2 minh họa quá trình phản ứng khi X = CH và Y = N trong hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là giống như được xác định trong công thức (I).

Các quy trình phản ứng nêu trên được minh họa trong các phản ứng từng bước sau.

<Bước 2-1>

Aldehyt (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) được thể bởi R³ được khuấy trong dung môi chứa clorofom (1,6 đến 2,0 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn), và bổ sung từ từ aminoaxetaldehyt dimetyl axetal (1,0 đến 1,2 đương

lượng) vào đó, sau đó, khuấy ở nhiệt độ 80 đến 95°C cho đến khi khoảng một nửa dung dịch phản ứng bay hơi. Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và hòa tan dung dịch phản ứng màu vàng thu được trong clorofom (0,8 đến 1,0 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn), tiếp theo làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 5°C hoặc thấp hơn, tốt hơn là khoảng 5 đến 0°C. Bổ sung từ từ etyl clorofomat (1,0 đến 1,2 đương lượng) và trietylphosphit (1,2 đến 1,4 đương lượng) vào dung dịch phản ứng trong 0,5 đến 1,0 giờ. Khuấy dung dịch phản ứng thu được trong 20 đến 28 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 5°C hoặc thấp hơn, tốt hơn là khoảng 5 đến 0°C, và sau đó, bổ sung từ từ titan tetraclorea (3,8 đến 4,2 đương lượng) vào đó trong 0,5 đến 1,0 giờ, và hồi lưu trong 10 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 10 đến 14 giờ. Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng, tiếp theo khuấy trong 10 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong 10 đến 14 giờ. Rót nước đá vào hỗn hợp phản ứng để tách lớp hữu cơ và lớp nước, và rửa lớp nước bằng điclometan. Rót lớp nước này vào dung dịch natri kali tartrat bão hoà và điều chỉnh độ pH đến khoảng 8,0 đến 9,5 bằng cách bổ sung dung dịch amoniac, và đem chiết bằng CH_2Cl_2 . Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn.

<Bước 2-2>

Bổ sung axit sunfuric (300 đến 400 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn) vào hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) thu được ở <Bước 2-1> và khuấy. Làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 5°C hoặc thấp hơn, tốt hơn là khoảng 5 đến 0°C, tiếp theo bổ sung từ từ kali nitrat (2,0 đến 2,2 đương lượng). Khuấy dung dịch phản ứng trong 3 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 3 đến 4 giờ, ở nhiệt độ từ 5 đến 0°C. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá và điều chỉnh độ pH đến khoảng 11 đến 12 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 5 N, tiếp theo khuấy trong 11 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 11 đến 13 giờ, ở nhiệt độ phòng. Lọc chất rắn được tạo ra dưới áp suất giảm, tiếp theo rửa bằng nước. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (35 đến 45°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 3 đến 4 giờ, để thu được hợp chất mong muốn.

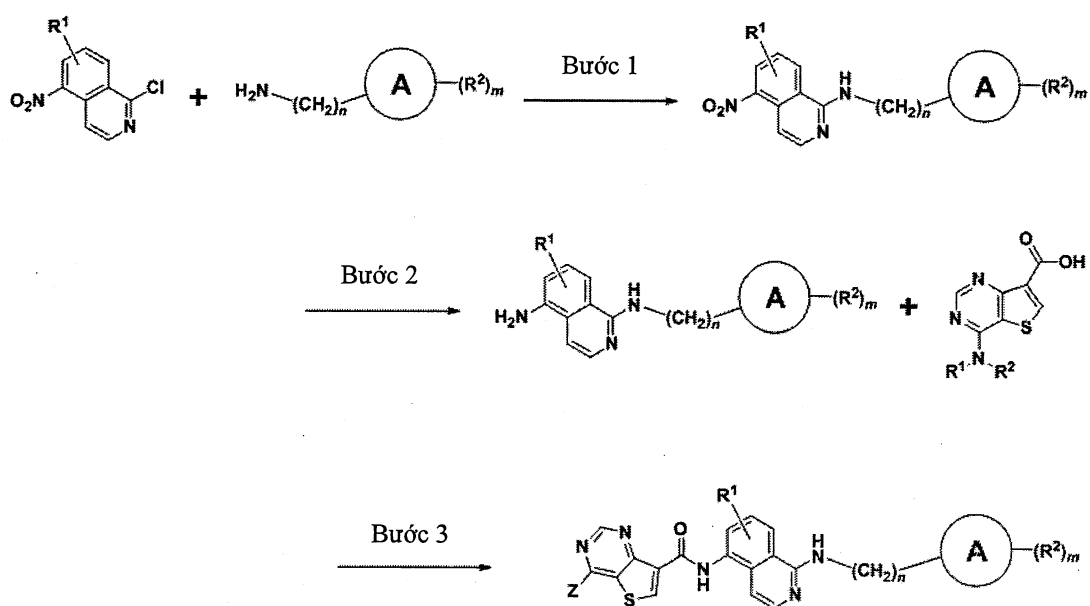
<Bước 2-3>

Hòa tan hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) thu được ở <Bước 2-2> trong CH_2Cl_2 (2,8 đến 3,3 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn), và làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 5°C hoặc thấp hơn, tốt hơn là khoảng 5 đến 0°C . Sau đó, bổ sung từ từ mCPBA (1,5 đến 1,7 đương lượng) vào dung dịch phản ứng trong 0,5 đến 1 giờ, tiếp theo khuấy trong 10 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 10 đến 11 giờ ở nhiệt độ từ 5 đến 0°C . Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến khoảng 10 đến 11 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 1 N, và đem chiết bằng CH_2Cl_2 . Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn.

<Bước 2-4>

Hòa tan hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) thu được ở <Bước 2-3> trong 1,2-đicloetan (8 đến 9 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn), và bổ sung POCl_3 (4,5 đến 5,5 đương lượng) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng. Và sau đó, hồi lưu dung dịch phản ứng trong 6 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 6 đến 7 giờ. Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và cô bằng cách cất dung môi dưới áp suất giảm. Hoà tan chất rắn cô được trong đicloetan. Bổ sung nước đá vào đó, và dung dịch đã trộn được đem chiết bằng đicloetan. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch đã trộn chứa etyl axetat/hexan = 1/1 (thể tích/thể tích) vào chất rắn cô được, tiếp theo khuấy trong 2 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 2 đến 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, và rửa bằng dung dịch đã trộn chứa etyl axetat/hexan = 1/1 (thể tích/thể tích). Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (35 đến 45°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 3 đến 4 giờ, để thu được hợp chất mong muốn.

Sơ đồ phản ứng 3



Sơ đồ phản ứng 3 minh họa quá trình phản ứng khi W là NH trong hợp chất có công thức (I), trong đó A, R^1 , R^2 , n và m là giống như được xác định trong công thức (I).

Các quy trình phản ứng nêu trên được minh họa trong các phản ứng từng bước sau.

<Bước 3-1>

Hòa tan hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) thu được ở <Bước 2-4> trong 2-propanol (2,0 đến 4,0 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn), và bổ sung amin chứa vòng A (0,6 đến 0,9 đương lượng) vào dung dịch phản ứng này ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được đậy kín, và khuấy trong 9 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 9 đến 11 giờ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 85 đến 95°C. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và lọc chất rắn được tạo ra dưới áp suất giảm, tiếp theo rửa bằng ethyl axetat. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (45 đến 55°C) trong 2,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 2,5 đến 3,5 giờ, để thu được hợp chất mong muốn.

<Bước 3-2>

Bổ sung sắt (3,0 đến 5,0 đương lượng) và axit clohydric đậm đặc (0,04 đến 0,06 ml/mmol) vào dung dịch đã trộn chứa etanol/nước = 1/1 (thể tích/thể tích) (3,0 đến 5,0 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn), và hồi lưu trong 0,5 đến 1,5 giờ. Bổ sung hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) thu được ở <Bước 3-1> vào hỗn hợp phản ứng, và hồi lưu trong 1,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 1,5 đến 2,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng dung dịch đã trộn chứa clorofom/2-propanol = 4/1 (thể tích/thể tích). Cát phản dịch lọc thu được dưới áp suất giảm, và hoà tan trong dung dịch đã trộn chứa clorofom/2-propanol = 4/1 (thể tích/thể tích). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn.

<Bước 3-3>

Hòa tan hợp chất (1,0 đương lượng, đơn vị đương lượng chuẩn) thu được ở <Bước 1-7> trong đimetylformamit (1,0 đến 3,0 l/mol, tính theo đơn vị đương lượng chuẩn), và bổ sung DECP (1,8 đến 2,2 đương lượng) và DIPEA (3,6 đến 4,4 đương lượng) vào dung dịch phản ứng này ở nhiệt độ trong khoảng 4 đến -4°C. Khuấy dung dịch phản ứng này trong 5 đến 15 phút. Bổ sung hợp chất (0,45 đến 0,55 đương lượng) thu được ở <Bước 3-2> vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp này trong 11 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 11 đến 13 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat vào chất rắn cô được, tiếp theo khuấy trong 1,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 1,5 đến 2,5 giờ. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, và rửa bằng etyl axetat và metanol. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (35 đến 45°C) trong 2,5 giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là trong khoảng 2,5 đến 3,5 giờ, để thu được hợp chất mong muốn.

Việc tổng hợp các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện bằng cách sử dụng sơ đồ phản ứng chung như sơ đồ phản ứng 1, 2 và 3 được thể hiện trên đây, và việc phân tích khối lượng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng MicroMass ZQ™ (Waters).

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa hoạt chất là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để phòng hoặc điều trị các bệnh sinh trưởng tế bào bất thường gây ra do sự hoạt động quá mức (sự hoạt hóa bất thường) của protein kinaza.

Liều của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có thể được xác định khi xem xét các yếu tố liên quan khác nhau bao gồm tình trạng bệnh, tuổi, thể trọng và giới tính của đối tượng cần điều trị, đường dùng và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể được dùng trong khoảng từ 0,01 đến 200 mg/kg (thể trọng), tốt hơn là từ 10 đến 100 mg/kg (thể trọng) mỗi ngày một lần hoặc hai lần qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất nhóm hợp chất bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức (I), muối được dụng, chất đồng phân, hydrat và solvat của nó.

Các ví dụ sau được đưa ra để minh họa các phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ điều chế 1: Điều chế axit 4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic

<Bước 1> Điều chế 3H-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-on

Trộn anhydrit axetic (185 ml, 1,96 mol) và axit formic (85 ml, 2,22 mmol) và khuấy. Bổ sung methyl-3-aminothiophen-2-carboxylat (50 g, 0,16 mol) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo khuấy trong khoảng 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi phản ứng được lấy ra dưới áp suất giảm. Trộn riêng rẽ amoni format (90 g, 1,43 mol) và formamit (150 ml, 3,76 mol) và khuấy trong khoảng 30 phút. Bổ sung nguyên liệu tổng hợp trên đây vào dung dịch phản ứng thu được, tiếp theo khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ 150°C. Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng và khuấy trong khoảng 12 giờ. Lọc chất rắn được tạo ra, và rửa bằng nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (39 g, 81%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,48 (br, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,40 (d, 1H)

<Bước 2> Điều chế 7-bromothieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on

Hòa tan thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (38,0 g, 0,25 mol) trong axit axetic (143 ml, 2,5 mol), và bổ sung từ từ brom (40,4 ml, 0,78 mol) được pha loãng bằng axit axetic (122 ml, 2,1 mol) vào dung dịch được điều chế. Khuấy dung dịch phản ứng trong thiết bị phản ứng kín trong 18 giờ ở nhiệt độ 120°C. Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng và loại axit axetic bằng cách cất dưới áp suất giảm. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá để tạo ra hợp chất rắn, và lọc và làm khô hợp chất rắn thu được. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được mà không cần tinh chế (37,5 g, 65%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,75 (brs, 1H), 8,36 (s, 1 h), 8,24 (s, 1H)

<Bước 3> Điều chế 7-bromo-4-clothieno[3,2-d]pyrimidin

Bổ sung dimetylformamit (25,8 ml, 0,33 mol) và điclotetan (150 ml) vào thiết bị phản ứng. Bổ sung oxalyl clorua (46,4 ml, 0,53 mol) được pha loãng bằng điclotetan (150 ml) ở nhiệt độ phòng vào thiết bị phản ứng trong khoảng 30 phút. Bổ sung 7-bromothieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (35 g, 0,15 mol) vào đó, và sau đó, gia nhiệt dung dịch phản ứng đến hồi lưu trong 3 giờ. Hạ nhiệt độ của dung dịch phản ứng và bổ sung cẩn thận nước vào đó. Tách lớp hữu cơ, và đem chiết lớp nước bằng cách sử dụng điclotetan. Làm khô lớp hữu cơ chiết được bằng natri sulfat khan. Lọc lớp hữu cơ khô và cất dưới áp suất giảm, và làm khô bằng khí nitơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30,5 g, 85%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,16 (s, 1H), 8,79 (s, 1H)

<Bước 4> Điều chế 7-bromothieno[3,2-d]pyrimidin-4-amin

Khuấy 7-bromo-4-clothieno[3,2-d]pyrimidin (84,0 g) thu được ở <Bước 3> và amoniac 2,0 M (672 ml) trong dung môi 2-propanol trong điều kiện kín. Nâng nhiệt độ bên ngoài đến khoảng 95 đến 100°C, tiếp theo khuấy trong 7 giờ. Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và cất dung môi dưới áp suất giảm. Bổ sung nước cất (400 ml) vào dung dịch đã cô, tiếp theo khuấy trong 30 phút. Lọc hợp chất rắn và rửa bằng nước cất (168 ml) hai lần. Làm khô hợp chất thu được trong lò

ở nhiệt độ 50°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (75 g, 97%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,71 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,47 (s, 1H)

<Bước 5> Điều chế 7-vinylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-amin

Khuấy 7-bromothieno[3,2-d]pyrimidin-4-amin (53,0 g, 0,23 mol) thu được ở <Bước 4>, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (15,8 g, 0,014 mol) và đồng iotua (5,3 g, 0,028 mol) trong dung môi 1,4-dioxan (530 ml). Bổ sung từ từ tributyl(vinyl)tin (83,2 ml, 0,276 ml) vào hỗn hợp thu được, tiếp theo hồi lưu trong 7 giờ hoặc lâu hơn. Để nguội dung dịch phản ứng này xuống nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch nước canxi florua (795 ml) và etyl axetat (795 ml) vào dung dịch phản ứng và khuấy mạnh trong 3 giờ hoặc lâu hơn. Lọc dung dịch phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng etyl axetat (105 ml). Tách lớp hữu cơ của phần dịch lọc và làm khô bằng natri sulfat khan. Lọc lớp hữu cơ khô và cất dưới áp suất giảm, và bổ sung dung dịch đã trộn chứa etyl axetat (106 mL)/hexan (106 ml) vào đó, tiếp theo khuấy trong 1 giờ. Lọc dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm và rửa bằng dung dịch đã trộn chứa etyl axetat (27 mL)/hexan (27 ml). Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (50°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34,2 g, 83,8%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,40 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,37 (dd, 1H)

<Bước 6> Điều chế 4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carbonyldehyt

Khuấy 7-vinylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-amin (40,0 g, 0,226 mol) thu được ở <Bước 5> trong các dung môi gồm clorofom (280 ml) và metanol (280 ml). Làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ -78°C bằng cách đưa khí nitơ vào và cấp khí ozon trong 3 giờ hoặc lâu hơn. Lấy máy phát ozon ra và nâng nhiệt độ của dung dịch phản ứng đến nhiệt độ phòng đồng thời khí nitơ được đưa vào. Bổ sung dimetyl sulfua (60 ml) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo khuấy trong 3 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ phòng. Cô dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung etyl axetat (80 ml) vào dung dịch đã cô, tiếp theo khuấy trong một giờ. Lọc dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, và rửa chất rắn lọc được bằng etyl axetat (10 ml). Làm khô chất

rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (50°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36 g, 89%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10,25 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,82 (s, 2H)

<Bước 7> Điều chế axit 4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic

Hòa tan natri phosphat monoaxit đihydrat (48,2 g, 0,402 mol) trong nước cất (180 ml), và làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 0°C hoặc thấp hơn. Hòa tan riêng 4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboaldehyt (36,0 g, 0,201 mol) thu được ở <Bước 6> trong dung dịch đã trộn chứa axeton (244 mL)/đimetylsulfoxit (176 ml), và bổ sung từ từ dung dịch thu được vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 3°C hoặc thấp hơn. Hòa tan riêng natri clorit (30,3 g, 0,268 mol) trong nước cất (180 ml), và bổ sung từ từ dung dịch thu được vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 3°C hoặc thấp hơn. Bổ sung nước cất (1.280 ml) vào dung dịch phản ứng, tiếp theo khuấy trong 5 giờ hoặc lâu hơn. Lọc dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, và rửa chất rắn lọc được bằng ete dietyl (72 ml). Chất rắn lọc được được bổ sung etanol (180 ml), và cất dung dịch thu được dưới áp suất giảm. Làm khô chất rắn cô được bằng gió ẩm trong lò (50°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36 g, 91,8%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,92 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,94 (s, 2H)

Ví dụ điều chế 2: Điều chế 1-clo-6-metyl-5-nitroisoquinolin

<Bước 1> Điều chế 6-metylisquinolin

Khuấy para-tolualdehyt (53 ml, 0,486 mol) trong dung môi clorofom (900 ml). Bổ sung từ từ aminoaxetaldehyt đimetyl axetal (59,3 ml, 0,486 mol) vào đó, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ 90°C cho đến khi khoảng một nửa dung dịch phản ứng bay hơi. Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và hòa tan dung dịch phản ứng màu vàng thu được trong clorofom (400 ml), tiếp theo làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ 0°C hoặc thấp hơn. Bổ sung từ từ etyl clorofomat (48 ml, 0,486 mol) và trietylphosphit (104 ml, 0,583 mol) vào dung dịch phản ứng. Khuấy dung dịch phản

ứng trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 0°C hoặc thấp hơn, bổ sung từ từ titan tetrachlorua (213,6 ml, 1,94 mol), và hồi lưu trong 12 giờ hoặc lâu hơn. Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng và khuấy trong 12 giờ hoặc lâu hơn. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá để tách lớp hữu cơ và lớp nước, và rửa lớp nước bằng điclorometan. Bổ sung dung dịch natri tartrat bão hòa vào lớp nước, điều chỉnh độ pH đến 9 bằng cách bổ sung nước amoniac, và đem chiết bằng điclorometan. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46,3 g, 66%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,23 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 2,49 (s, 3H)

<Bước 2> Điều chế 6-metyl-5-nitroisoquinolin

Bổ sung axit sunfuric (400 ml) vào 6-metylisoquinolin (46,3 g, 0,323 mol) thu được ở <Bước 1> trên đây và khuấy hỗn hợp này. Làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 0°C hoặc thấp hơn, tiếp theo bổ sung từ từ kali nitrat (65,3 g, 0,646 mol). Khuấy dung dịch phản ứng trong 3 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ 0°C. Rót nước đá vào hỗn hợp phản ứng, điều chỉnh đến độ pH bằng 12 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 5 N, tiếp theo khuấy trong 12 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ phòng. Lọc chất rắn được tạo ra dưới áp suất giảm, và rửa chất rắn lọc được bằng nước. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (43,3 g, 71%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,46 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 2,54 (s, 3H)

<Bước 3> Điều chế 6-metyl-5-nitroisoquinolin-2-oxit

Hòa tan 6-metyl-5-nitroisoquinolin (43,3 g, 0,230 mol) thu được ở <Bước 2> trên đây trong điclorometan (650 ml), và làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 0°C hoặc thấp hơn. Sau đó, bổ sung từ từ mCPBA (67,5 g, 0,390 mol) vào dung dịch phản ứng, tiếp theo khuấy trong 10 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ 0°C. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến 10 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 1 N, và đem chiết bằng điclorometan. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46,5 g, 99%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,80 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 2,55 (s, 3H)

<Bước 4> Điều chế 1-clo-6-metyl-5-nitroisoquinolin

Hòa tan 6-metyl-5-nitroisoquinolin (46,5 g, 0,228 mol) thu được ở <Bước 3> trên đây trong 1,2-đicloetan (1,8 l), và bổ sung POCl_3 (107 ml, 1,14 mol) ở nhiệt độ phòng. Hồi lưu dung dịch phản ứng trong 7 giờ hoặc lâu hơn. Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và cô dung dịch phản ứng bằng cách cất dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan chất rắn cô được trong điclotetan, và sau đó, bổ sung nước đá vào đó. Dem chiết hỗn hợp phản ứng bằng điclotetan. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn cô được được bổ sung dung dịch đã trộn chứa etyl axetat/hexan = 1/1 (thể tích/thể tích), tiếp theo khuấy trong 2 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ phòng. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, và rửa bằng dung dịch đã trộn chứa etyl axetat/hexan = 1/1 (thể tích/thể tích). Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28 g, 55%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,53 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 2,72 (s, 3H)

Ví dụ 1: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clophenyl)amino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế N-(4-clophenyl)-6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-amin

Hòa tan 1-clo-6-metyl-5-nitroisoquinolin (5,0 g, 22,5 mmol) thu được ở <Bước 4> của ví dụ điều chế 2 trong 2-propanol (70 ml), và bổ sung 4-cloanilin (2,6, 20,4 mmol) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được đặt trong thiết bị phản ứng kín, và khuấy trong 10 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ 90°C . Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, tiếp theo rửa bằng etyl axetat. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,1 g, 95%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,53 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 2,72 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 314 [M+H]⁺

<Bước 2> Điều chế N¹-(4-clophenyl)-6-metylisquinolin-1,5-điamin

Bổ sung sắt (5,4 g, 97,2 mmol) và axit clohydric đậm đặc (0,1 ml) vào dung dịch đã trộn chứa etanol/nước (50 ml/ 50 ml), và hồi lưu trong 1 giờ. Bổ sung N-(4-clophenyl)-6-metyl-5-nitroisquinolin-1-amin (6,1 g, 19,4 mmol) thu được ở <Bước 1> trên đây vào dung dịch phản ứng đã trộn, và hồi lưu tiếp trong 2 giờ hoặc lâu hơn. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng dung dịch đã trộn chứa clorofom/2-propanol = 4/1 (thể tích/thể tích). Cát phần dịch lọc thu được dưới áp suất giảm, và hoà tan trong dung dịch đã trộn chứa clorofom/2-propanol = 4/1 (thể tích/thể tích). Tách lớp hữu cơ, và rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,6 g, 84%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,96 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,25 (d, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 284 [M+H]⁺

<Bước 3> Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Hoà tan axit 4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (7,9 g, 40,5 mmol) thu được ở <Bước 7> của ví dụ điều chế 1 trong dimetylformamit, bổ sung DECP (11,7 ml, 81,1 mmol) và DIPEA (17,7 ml, 97,3 mmol) ở nhiệt độ 0°C, khuấy trong 10 phút. Dung dịch phản ứng đã trộn được bổ sung N¹-(4-clophenyl)-6-metylisquinolin-1,5-điamin (4,6 g, 16,2 mmol) thu được ở <Bước 2> trên đây, tiếp theo khuấy trong 12 giờ hoặc lâu hơn. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn cô được được bổ sung etyl axetat, tiếp theo khuấy trong 2 giờ hoặc lâu hơn. Làm khô chất rắn thu được bằng gió ẩm trong lò trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,7 g, 36%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,56 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,00 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,19 (d, 1H),

2,42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 461 [M+H]⁺

Ví dụ 2: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-triflometylanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22 mg, 26%).

MS(ESI⁺, m/z): 495 [M+H]⁺

Ví dụ 3: Điều chế N-(1-((4-clophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-(xyclopropylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 3> của ví dụ 1 được lặp lại, ngoại trừ sử dụng N¹-(4-clophenyl)-6-metylisoquinolin-1,5-điamin (0,04 g, 0,14 mmol) và axit 4-xyclopropylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (*xem* WO 2011009687, 0,18 mmol) thu được ở <Bước 2> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (27 mg, 38%).

MS(ESI⁺, m/z): 501 [M+H]⁺

Ví dụ 4: Điều chế 4-(xyclopropylamino)-N-(6-metyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của ví dụ 3 được lặp lại, ngoại trừ sử dụng 6-metyl-N¹-(3-triflometyl-phenyl)-isoquinolin-1,5-điamin (0,05 g, 0,16 mmol) thu được ở <Bước 2> của ví dụ 2 thay cho N¹-(4-clophenyl)-6-metylisoquinolin-1,5-điamin thu được ở <Bước 2> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (27 mg, 26%).

MS(ESI⁺, m/z): 535 [M+H]⁺

Ví dụ 5: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-(4-metyl-imidazol-1-yl)-5-triflometyl-phenylamin (*xem* WO 2006135640, 1,62 mmol) thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7 mg, 42%).

MS(ESI⁺, m/z): 575 [M+H]⁺

Ví dụ 6: Điều chế 4-(xyclopropylamino)-N-(6-metyl-1-((3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 3> của ví dụ 1 được lặp lại, ngoại trừ sử dụng 6-metyl-N¹-(3-(4-metyl-imidazol-1-yl)-5-triflometyl-phenyl)-isoquinolin-1,5-điamin (0,012 g, 0,03 mmol) thu được trong ví dụ 5 và axit 4-xyclopropylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (*xem* WO 2011009687, 0,04 mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, 57%).

MS(ESI⁺, m/z): 615 [M+H]⁺

Ví dụ 7: Điều chế 4-amino-N-(1-(((4-etylpipezazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 1-(bromometyl)-4-nitro-2-(triflometyl)benzen

Hòa tan 1-metyl-4-nitro-2-(triflometyl)benzen (25 g, 122 mmol) trong đicloetan (300 ml), tiếp theo khuấy. Bổ sung NBS (21,7 g, 122 mmol) và AIBN (2,0 g, 12,2 mmol) vào đó, tiếp theo khuấy tiếp trong khoảng 12 giờ ở nhiệt độ 80°C. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, và làm khô bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34 g, 98%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,53 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 4,88 (s, 2H)

MS(ESI⁺, m/z): 284 [M+H]⁺

<Bước 2> Điều chế 1-ethyl-4-(4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)piperazin

Hòa tan 1-(bromometyl)-4-nitro-2-(triflometyl)benzen (34 g, 120 mmol) thu được ở <Bước 1> trên đây trong điclorometan (300 ml), tiếp theo khuấy. Dung dịch phản ứng được bổ sung 1-ethylpiperazin (15,97 ml, 126 mmol) và DIPEA (27,2 ml, 156 mmol), sau đó, khuấy tiếp trong khoảng 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng điclorometan, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21,7 g, 57%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,52 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,35 (m, 10H), 1,00 (t, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 3> Điều chế 4-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin

Hòa tan 1-ethyl-4-(4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)piperazin (21,7 g, 68,3 mmol) thu được ở <Bước 2> trên đây trong metanol, tiếp theo khuấy. Dung dịch phản ứng được bổ sung Pd/C (1,8 g, 17,08 mmol), tiếp theo khuấy trong điều kiện khí hydro trong khoảng 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, rửa bằng metanol. Cô phần dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19,4 g, 99%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,30 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,33 (m, 10H) 1,01 (t, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 4> Điều chế 4-amino-N-(1-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)-3-triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin thu được ở <Bước 3> trên đây thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7 mg, 30%).

MS(ESI^+ , m/z): 621 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 8: Điều chế 4-(xyclopropylamino)-N-(1-((4-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng N¹-(4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-triflometyl-phenyl)-6-metyl-isoquinolin-1,5-điamin (0,015 g, 0,03 mmol) và axit 4-xyclopropylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (xem WO 2011009687, 0,04 mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, 46%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,59 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 8,48 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,70 (m, 10H), 2,42 (s, 3H), 1,13 (m, 3H), 0,87 (br, 2H), 0,7 (br, 2H)

MS(ESI⁺, m/z): 661 [M+H]⁺

Ví dụ 9: Điều chế N-(1-((4-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-(metylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng N¹-(4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-triflometyl-phenyl)-6-metyl-isoquinolin-1,5-điamin (0,020 g, 0,05 mmol) thu được trong ví dụ 7 và axit 4-metylamino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (xem WO 2011009687, 0,05 mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4 mg, 13%).

MS(ESI⁺, m/z): 635 [M+H]⁺

Ví dụ 10: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)phenylamin (xem WO 2009141386, 0,37 mmol) thay cho 4-cloanilin thu được ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất

nêu ở đề mục này (1,2 mg, 37%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,54 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,37 (m, 5H), 1,03 (t, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 11: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamin (*xem* WO 2006000420, 0,37 mmol) thay cho 4-cloanilin thu được ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4 mg, 8%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,56 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,82 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (m, 10H), 0,99 (t, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 12: Điều chế 4-amino-N-(6-methyl-1-(phenylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (112 mg, 65,5%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,91 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 2,48 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 13: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-clo-3-(triflometyl)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (75 mg, 50%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,58 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,67 (dd, 2H), 7,27 (d, 1H), 2,48 (s, 3H)

MS(ESI $^+$, m/z): 529 [M+H] $^+$

Ví dụ 14: Điều chế 4-amino-N-(1-((2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 2-metoxi-5-(triflometyl)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (53 mg, 35%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,60 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,49 (s, 3H)

MS(ESI $^+$, m/z): 525 [M+H] $^+$

Ví dụ 15: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 6-metyl-5-nitro-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)isoquinolin-1-amin

Hòa tan 1-clo-6-metyl-5-nitroisoquinolin (580 mg, 2,61 mmol) thu được ở <Bước 4> của ví dụ điều chế 2 trong 1,4-dioxan (15 ml), và bổ sung 4-(triflometyl)pyridin-2-amin (352 mg, 2,17 mmol), Xantphos (126 mg, 0,214 mmol), Pd $_2$ (dba) $_3$ (80 mg, 0,087 mmol) và CsCO $_3$ (1,4 g, 4,34 mmol). Dung dịch phản ứng được đậy kín và khuấy trong 4 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ 110°C. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel

(etyl axetat:hexan = 1:3 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (321 mg, 42%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,50 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,65 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,07 (s, 1H)

MS(ESI^+ , m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 2> Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-triflometyl)pyridin-2-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 6-metyl-5-nitro-N-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)isoquinolin-1-amin thu được ở <Bước 1> trên đây thay cho N-(4-clophenyl)-6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-amin ở <Bước 2> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, 17%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,59 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (m, 3H), 8,14 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 16: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-metoxyphephenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng para-anisidin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35 mg, 8%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,53 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 17: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-(p-tolylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng para-toluidin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

MS(ESI⁺, m/z): 441 [M+H]⁺

Ví dụ 18: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-isopropylphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-isopropylanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (150 mg, 31%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,67 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,27 (m, 6H)

MS(ESI⁺, m/z): 469 [M+H]⁺

Ví dụ 19: Điều chế 4-amino-N-(1-((5-(*t*-butyl)isoxazol-3-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 5-(*t*-butyl)isoxazol-3-amin

Hòa tan 4,4-đimetyl-3-oxopentannitril (3 g, 23,97 mmol) trong nước cất, khuấy, và bổ sung NaOH (1,06 g, 26,4 mmol) và NH₂OH·HCl (1,83 g, 26,4 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh để thu được độ pH nằm trong khoảng từ 8 đến 9 bằng cách bổ sung dung dịch nước NaOH 1 N, sau đó, khuấy tiếp trong 10 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ 50°C. Rửa hỗn hợp phản ứng 2 đến 3 lần bằng cacbon tetrachlorua, và lớp nước được điều chỉnh để thu được độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 5 bằng cách bổ sung HCl đậm đặc. Khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng trong khoảng 3 giờ ở nhiệt độ 50°C. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và điều chỉnh để thu được độ pH bằng 12 bằng cách bổ sung dung dịch nước NaOH 1 N. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, và rửa bằng nước cất. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,6

g, 77%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 5,49 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 1,21 (s, 9H)

MS(ESI^+ , m/z): 141 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 2> Điều chế 4-amino-N-(1-((5-t-butyl)isoxazol-3-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 5-(t-butyl)isoxazol-3-amin thu được ở <Bước 1> trên đây thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7 mg, 7%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,56 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,33 (s, 9H)

MS(ESI^+ , m/z): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 20: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-floanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25 mg, 13%).

MS(ESI^+ , m/z): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 21: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-(thiazol-2-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 15 và <Các bước 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 2-aminothiazol thay cho 4-(triflometyl)pyridin-2-amin ở <Bước 1> của ví dụ 15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (29 mg, 7,4%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,59 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,58 (s,

1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 434 [M+H]⁺

Ví dụ 22: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-xyanophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-aminobenzonitril thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (41 mg, 25%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,59 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,13 (m, 3H), 7,96 (s, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 452 [M+H]⁺

Ví dụ 23: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-(quinolin-5-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 15 và <Các bước 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 5-aminoquinolin thay cho 4-(triflometyl)pyridin-2-amin ở <Bước 1> của ví dụ 15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg, 8,6%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,56 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,89 (t, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 2,45 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 478 [M+H]⁺

Ví dụ 24: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-etoxyphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-etoxyanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu

được hợp chất nêu ở đề mục này (52 mg, 33%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,53 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,72 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 3,41 (q, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,35 (t, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 25: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-phenoxyphenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-phenoxyphenyl thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (71 mg, 47%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,97 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,14 (m, 6H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 26: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-hydroxyphenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-aminophenol thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

MS(ESI^+ , m/z): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 27: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-isopropoxyphenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-isopropoxyanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,59 (s,

1H), 8,47 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,13 (m, 6H)

MS(ESI⁺, m/z): 485 [M+H]⁺

Ví dụ 28: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-đimetylaminophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng N,N-đimetyl-p-phenylendiamin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (32 mg, 15%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,51 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 470 [M+H]⁺

Ví dụ 29: Điều chế 4-amino-N-(1-((2,3-đihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 1,4-benzodioxan-6-amin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21 mg, 13%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,73 (d, 2H), 4,12 (m, 4H), 2,44 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 485 [M+H]⁺

Ví dụ 30: Điều chế 4-amino-N-(1-((3,4-đimethoxyphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3,4-đimethoxyanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40 mg, 25%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,13 (s, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,76 (d, 6H), 2,36 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 31: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-flo-4-metoxypheyl)amino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-flo-4-metoxyanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

MS(ESI^+ , m/z): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 32: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((3,4,5-trimetoxypheyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3,4,5-trimetoxyanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,77 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 3,63 (s, 6H), 3,39 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 33: Điều chế 4-amino-N-(6-metyliisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 6-metyliisoquinolin-5-amin

Hòa tan 6-metyl-5-nitroisoquinolin (1 g, 5,31 mmol) thu được ở <Bước 2> của ví dụ điều chế 2 trong etanol (70 ml), và bổ sung thiếc(II) clorua (5,46 g, 26,5 mmol) ở nhiệt độ phòng. Khuấy dung dịch phản ứng trong 4 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ 100°C. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng etyl

axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn cô được được bổ sung ete dietyl, tiếp theo khuấy trong 1 giờ. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (320 mg, 38%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,05 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,22 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 159 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 2> Điều chế 4-amino-N-(6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 3> của ví dụ 1 được lặp lại, ngoại trừ sử dụng 6-metylisoquinolin-5-amin thu được ở <Bước 1> trên đây thay cho N^1 -(4-clophenyl)-6-metylisoquinolin-1,5-điamin ở <Bước 3> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,64 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,75 (m, 2H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 34: Điều chế 4-amino-N-(1-(benzo[d][1,3]đioxol-5-ylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3,4-(metylendioxy)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (39 mg, 24%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,54 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,40 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 35: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 5,6,7,8-tetrahydronaphthylamin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,60 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (m, 3H), 7,94 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,74 (s, 4H), 1,00 (s, 4H)

MS(ESI^+ , m/z): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 36: Điều chế 4-amino-N-(4-((4-clophenyl)amino)-7-metylquinazolin-8-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 2-amino-4-metylbenzamid

Hòa tan 2-amino-4-metylbenzonitril (10 g, 75,7 mmol) trong etanol, bổ sung kali hydroxit (21,2 g, 378 mmol), tiếp theo hồi lưu trong 8 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, cô dưới áp suất giảm, và hoà tan trong etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ tạo ra bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm, và tái kết tinh từ etanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,9 g, 43%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,40 (d, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 2,14 (s, 3H)

<Bước 2> Điều chế 7-metylquinazolin-4-(3H)-on

2-amino-4-metylbenzamid (4,93 g, 32,8 mmol) thu được ở <Bước 1> trên đây được bổ sung axit formic (30 ml, 787,9 mmol), tiếp theo khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ 100°C . Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, cô dưới áp suất giảm, và rửa bằng nước. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 6 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,79 g, 91%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 2,45 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 3> Điều chế 6-bromo-7-metylquinazolin-4(3H)-on

Hòa tan 7-metylquinazolin-4(3H)-on (4,78 g, 29,9 mmol) thu được ở <Bước 2> trên đây và metanol (1,2 ml) trong axit axetic (23 ml, 397,5 mmol), và bổ sung từ từ brom (3,1 ml, 59,8 mmol) trong khoảng thời gian 5 phút ở nhiệt độ phòng, tiếp theo khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung natri thiosulfat, tiếp theo khuấy một lúc. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, rửa bằng nước. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 6 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,62 g, 65%).

MS(ESI⁺, m/z): 238 [M+H]⁺

<Bước 4> Điều chế 6-bromo-7-metyl-8-nitroquinazolin-4(3H)-on

Bổ sung 6-bromo-7-metylquinazolin-4(3H)-on (2 g, 7,04 mmol) thu được ở <Bước 3> vào axit sulfuric (15 ml), và gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung kali nitrat (1,1 g, 10,56 mmol), tiếp theo khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 80°C. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và bổ sung nước đá vào đó. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, rửa bằng nước, và tái kết tinh từ metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (675 mg, 28%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 283 [M+H]⁺

<Bước 5> Điều chế 6-bromo-4-clo-7-metyl-8-nitroquinazolin

Bổ sung 6-bromo-7-metyl-8-nitroquinazolin-4(3H)-on (672 mg, 2,366 mmol) thu được ở <Bước 4> vào POCl₃ (10 ml), tiếp theo khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 130°C. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và cất hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm, tiếp theo bổ sung nước đá. Dem chiết hỗn hợp phản ứng bằng điclorometan. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (420 mg, 59%).

MS(ESI⁺, m/z): 301 [M+H]⁺

<Bước 6> Điều chế 6-bromo-N-(4-clophenyl)-7-metyl-8-nitroquinazolin-4-amin

Hòa tan 6-bromo-4-clo-7-metyl-8-nitroquinazolin (420 mg, 1,388 mmol) thu được ở <Bước 5> trong 2-propanol (8 ml), và bổ sung 4-cloanilin (195 mg, 1,527

mmol) vào đó. Đậy kín dung dịch phản ứng, và khuấy trong 10 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ 90°C. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, và rửa bằng ethyl axetat. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (89 g, 16%).

MS(ESI⁺, m/z): 392 [M+H]⁺

<Bước 7> Điều chế N⁴-(4-clophenyl)-7-metylquinazolin-4,8-điamin

Hòa tan 6-bromo-N-(4-clophenyl)-7-metyl-8-nitroquinazolin-4-amin (88 mg, 19,4 mmol) thu được ở <Bước 6> trong ethanol, bổ sung Pd/C 10% (9 mg, 0,022 mmol), tiếp theo khuấy trong 8 giờ dưới khí hydro. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng dung dịch đã trộn chứa clorofom/2-propanol = 4/1 (thể tích/thể tích). Cô phần dịch lọc thu được dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36 mg, 56%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,58 (s,1H), 8,54 (s,1H), 7,96 (d,2H), 7,62 (d,1H), 7,43 (d, 2H), 7,28 (d,1H), 5,61 (s,2H), 2,27 (s,3H)

MS(ESI⁺, m/z): 285 [M+H]⁺

<Bước 8> Điều chế 4-amino-N-(4-((4-clophenyl)amino)-7-metylquinazolin-8-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Hòa tan axit 4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (47 mg, 0,239 mmol) thu được ở <Bước 7> của ví dụ 1 trong đimetylformamit, bổ sung DECP (52 μL, 0,358 mmol) và DIPEA (0,1 ml, 0,597 mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung N⁴-(4-clophenyl)-7-metylquinazolin-4,8-điamin (34 mg, 0,119 mmol) thu được ở <Bước 7> trên đây, tiếp theo khuấy trong 10 giờ ở nhiệt độ 40°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn cô được được bổ sung ethyl axetat, tiếp theo khuấy trong 2 giờ hoặc lâu hơn. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, rửa bằng ethyl axetat và metanol. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,7 g, 10%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,74 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 37: Điều chế 4-(xyclopropylamino)-N-(1-((4-metoxyphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của ví dụ 16 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng axit 4-(xyclopropylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (*xem* ví dụ điều chế 4 của Patent Hàn Quốc số công bố 10-2011-0089108) thay cho axit carboxylic trong ví dụ 16 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (32 mg, 24%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,71 (m, 2H)

MS(ESI^+ , m/z): 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 38: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-clophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-cloanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (223 mg, 39%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,56 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 39: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-bromophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự,

ngoại trừ sử dụng 4-bromoanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (65 mg, 15%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,93 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 2,41 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 40: Điều chế 4-amino-N-(1-((2,4-điclophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 2,4-đicloanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (45 mg, 42%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,56 (brs, 1H), 9,05 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 41: Điều chế 4-amino-N-(1-((3,4-điclophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3,4-đicloanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (47 mg, 43%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,58 (brs, 1H), 9,47 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 42: Điều chế 4-amino-N-(1-((3,5-điclophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3,5-đicloanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (42 mg, 41%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,59 (brs, 1H), 9,51 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,44 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 43: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((3,4,5-triclophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 2,3,4-tricloanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (75 mg, 6%).

MS(ESI^+ , m/z): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 44: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-metoxypheyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-clo-3-metoxyanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (103 mg, 9%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,57 (s,1H), 9,31 (s,1H), 8,94 (s,1H), 8,58 (s,1H), 8,47 (d,1H), 8,03 (d,1H), 7,95 (s,2H), 7,80 (s,1H), 7,65 (m,2H), 7,33 (d,2H), 7,19 (d,1H), 3,87 (s,3H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 45: Điều chế 4-amino-N-(1-benzylamino-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng benzylamin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu

được hợp chất nêu ở đề mục này (32 mg, 32%).

MS(ESI⁺, m/z): 441 [M+H]⁺

Ví dụ 46: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-phenoxyisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng phenol, KOH, Cu (bột) và 1,4-đioxan thay cho 4-cloanilin và 2-propanol ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (62 mg, 17%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,64 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 2,46 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 427 [M+H]⁺

Ví dụ 47: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-morpholinophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-morpholinoanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (193 mg, 35%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,93 (br, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,39 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 512 [M+H]⁺

Ví dụ 48: Điều chế N-(1-((4-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-(1H-pyrol-1-yl)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (110 mg, 21%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,59 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,97 (m, 4H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,23 (s, 2H), 2,41 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 49: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-(pyrimidin-4-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-aminopyrimidin thay cho 4-(triflometyl)pyridin-2-amin ở <Bước 1> của ví dụ 15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,3 mg, 1,5%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,61 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 50: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-(điflometoxy)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-(điflometoxy)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (170 mg, 27%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,97 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,16 (m, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 51: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(triflometoxy)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-(triflometoxy)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1

để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30 mg, 20%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,56 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,01 (m, 5H), 7,64 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 52: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 1-clo-5-nitroisoquinolin

Các quy trình của <Các bước 3 và 4> của ví dụ điều chế 2 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 5-nitroisoquinolin thay cho 6-metyl-5-nitroisoquinolin ở <Bước 3> của ví dụ điều chế 2 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,35 g, 40%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,77 (t, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,05 (t, 1H)

MS(ESI^+ , m/z): 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 2> Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 1-clo-5-nitroisoquinolin thay cho 1-clo-6-metyl-5-nitroisoquinolin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40 mg, 24%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,42 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,39 (d, 2H)

MS(ESI^+ , m/z): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 53: Điều chế 4-amino-N-(5-((4-clophenyl)amino)naphtalen-1-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế N-(4-clophenyl)-5-nitronaphtalen-1-amin

Hòa tan 1-bromo-5-nitronaphtalen (131 mg, 0,52 mmol) trong DMA (5 ml),

và bổ sung 4-cloanilin (60 mg, 0,47 mmol), Xantphos (27 mg, 0,047 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17,2 mg, 0,019 mmol) và CsCO_3 (306 mg, 0,94 mmol) ở nhiệt độ phòng. Đậy kín dung dịch phản ứng và khuấy trong khoảng 3 giờ trong điều kiện vi sóng ở nhiệt độ 140°C. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng ethyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (ethyl axetat:hexan = 1:5 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (92 mg, 66%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,10 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,47 (d, 2H)

MS(ESI^+ , m/z): 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 2> Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng N-(4-clophenyl)-5-nitronaphtalen-1-amin thu được ở <Bước 1> thay cho N-(4-clophenyl)-6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-amin trong <Bước 2> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, 8,2%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,56 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,05 (d, 2H)

MS(ESI^+ , m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 54: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-etylnylphenyl)amino)-6-metylisoinquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-etylnylanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (114 mg, 46%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,18 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,91 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,76 (br, 1H), 2,29 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 450 [M+H]⁺

Ví dụ 55: Điều chế 4-amino-N-(1-(isopropylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng isopropylamin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4 mg, 1%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,89 (s,1H), 8,58 (s,1H), 8,16 (d,1H), 7,77 (d,1H), 7,50 (d,1H), 7,00 (d,1H), 4,34 (m,1H), 2,47 (s,3H), 1,25 (d, 6H)

MS(ESI⁺, m/z): 393 [M+H]⁺

Ví dụ 56: Điều chế 4-amino-N-(1-(indolin-6-ylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 6-nitroindolin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12 mg, 3%).

MS(ESI⁺, m/z): 468 [M+H]⁺

Ví dụ 57: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-(flometoxy)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 1-(flometoxy)-4-nitrobenzen

Hòa tan rượu 4-nitrobenzylic (1 g, 6,53 mmol) trong điclometan (15 ml), và bổ sung XeF₂ (1,1 g, 6,53 mmol) ở nhiệt độ 35°C. Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 40°C đến khi quá trình sinh khí dừng lại. Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng và khuấy tiếp trong khoảng 7 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (etyl axetat:hexan = 1:5 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (670

mg, 61%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,29 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,91 (s, 1H)

MS(ESI^+ , m/z): 172 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 2> Điều chế 4-(flometoxy)anilin

Các quy trình của <Bước 2> của ví dụ 1 được lặp lại, ngoại trừ sử dụng 1-(flometoxy)-4-nitrobenzen thu được ở <Bước 1> trên đây thay cho N-(4-clophenyl)-6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-amin trong <Bước 2> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (510 mg, 92%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 6,80 (d, 2H), 6,55 (d, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,84 (s, 2H)

MS(ESI^+ , m/z): 142 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 3> Điều chế 4-amino-N-(1-((4-(flometoxy)phenyl)amino)-6-metylisoinquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-(flometoxy)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, 11%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,54 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 5,91 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 2,41 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 58: Điều chế N-(1-(4-clophenylamino)-6-metylisoinquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 7-metyl-3H-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-on

Hòa tan este metyl của axit 3-amino-4-metyl-thiophen-2-carboxylic (10,2 g, 59,6 mmol) trong formamit (25 ml), tiếp theo hồi lưu trong 24 giờ ở nhiệt độ 200°C . Làm mát từ từ dung dịch phản ứng này xuống nhiệt độ phòng. Lọc chất rắn thu được, rửa bằng ete dietyl, và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9 g, 91%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 2,31 (s, 3H)

<Bước 2> Điều chế 4-clo-7-metyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

Trộn 7-metyl-3H-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-on (9 g, 54,2 mmol), DMF (1mL), POCl_3 (80mL) và hồi lưu trong 4 giờ ở nhiệt độ 110°C . Để nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Bổ sung toluen vào hỗn hợp phản ứng này, và cô tiếp dưới áp suất giảm. Trung hòa cạn thu được bằng natri bicacbonat, đem chiết bằng etyl axetat, làm khô, và lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,1 g, 81%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9,01 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 2,53 (s, 3H)

<Bước 3> Điều chế 7-metyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

Hòa tan 4-clo-7-metyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (6,5 g, 35,2 mmol) trong metanol (200 ml), bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1,3 g) và trietylamin (4,9 ml, 35,2 mmol), và khuấy trong 5 giờ dưới điều kiện áp suất hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và cô. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (etyl axetat:hexan = 1:1 (thể tích/thể tích=1/1)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,5 g, 85%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9,24 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 2,54 (s, 3H)

<Bước 4> 7-axetyloxymetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

Hòa tan 7-metyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (500 mg, 3,33 mmol) trong benzen (11 ml), bổ sung NBS (539 mg, 3,33 mmol) và AIBN (27 mg, 0,17 mmol), và hồi lưu trong 2 giờ ở nhiệt độ 75°C . Làm mát từ từ hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và bổ sung kali iodua (553 mg, 3,33 mmol) và DMF (5 ml), tiếp theo khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 40°C . Bổ sung natri axetat (273 mg, 3,33 mmol) vào đó, tiếp theo khuấy tiếp trong 3 giờ ở nhiệt độ 40°C . Ngoài ra, bổ sung natri axetat (273 mg, 3,33 mol) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 12 giờ ở nhiệt độ 40°C . Đem chiết hỗn hợp phản ứng này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, làm khô và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (etyl axetat:hexan = 1:1 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề

mục này (140 mg, 20%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9,29 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,12 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 5> Điều chế 7-hydroxymetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

Hòa tan 7-axetyloxymetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (134 mg, 0,64 mmol) trong tetrahydrofuran/nước (2 ml/2 ml), bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1 N (0,97 ml, 0,97 mmol), tiếp theo khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dem chiết dung dịch phản ứng bằng etyl axetat, làm khô, và lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (86 mg, 77%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9,25 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,04 (s, 2H)

<Bước 6> Điều chế thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboaldehyt

Hòa tan 7-hydroxymetyl-thieno[3,2-d]pyrimidin (250 mg, 1,56 mmol) trong điclorometan (10 ml), bổ sung MnO_2 (1,36 g, 15,60 mmol), tiếp theo khuấy trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (80 mg, 30%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10,51 (s, 1H), 9,37 (s, 2H), 8,87 (s, 1H)

<Bước 7> Điều chế axit thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic

Các quy trình của <Bước 7> của ví dụ 1 được lặp lại ngoại trừ sử dụng thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboaldehyt (70 mg, 0,43 mmol) thay cho 4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboaldehyt để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (37 mg, 48%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,06 (brs, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,16 (s, 1H)

MS(ESI^+ , m/z): 181 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 8> Điều chế N-(1-(4-clophenylamino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của ví dụ 1 được lặp lại ngoại trừ sử dụng axit thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic thay cho axit 4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic ở <Bước 3> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, 12%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,01 (brs, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,33 (brs, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 2,45 (s, 3H)

MS(ESI $^+$, m/z): 446 [M+H] $^+$

Ví dụ 59: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((dimethylamino)metyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid

<Bước 1> Điều chế 1-(2-clo-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylmetanamin

Hòa tan 2-clo-5-nitrobenzaldehyt (1 g, 5,39 mmol) trong THF (10 ml), và bổ sung dimethylamin (dung dịch THF 2 M, 2,7 ml, 5,39 mmol). Làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 0°C, và bổ sung từ từ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,6 g, 7,55 mmol) vào đó, tiếp theo khuấy trong 12 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và đem chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ tách được bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (940 mg, 81%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,37 (s, 6H)

MS(ESI $^+$, m/z): 215 [M+H] $^+$

<Bước 2> Điều chế 4-clo-3-((dimethylamino)metyl)anilin

Bổ sung sắt (1,36 g, 21,9 mmol) và axit clohydric đậm đặc (0,15 ml) vào etanol/nước (20 ml/20 ml), tiếp theo hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng đã trộn được bổ sung 1-(2-clo-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylmetanamin (940 mg, 4,38 mmol) thu được ở <Bước 1> trên đây, và hồi lưu trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng etanol và clorofom/2-propanol = 3/1 (thể tích/thể tích). Cát phân dịch lọc thu được dưới áp suất giảm, và hoà tan trong etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ tạo ra bằng dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất

giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (clorofom:metanol = 30:1 → 15:1 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (442 mg, 55%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,12 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 3,64 (brs, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,30 (s, 6H)

MS(ESI^+ , m/z): 185 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 3> Điều chế N-(4-clo-3-((dimethylamino)metyl)phenyl)-6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-amin

Hòa tan 4-clo-3-((dimethylamino)metyl)anilin (227 mg, 1,23 mmol) thu được ở <Bước 2> trên đây và 1-clo-6-metyl-5-nitroisoquinolin (300 mg, 1,35 mmol) thu được ở <Bước 4> của ví dụ điều chế 2 trong 1,4-đioxan (6 ml), và bổ sung Xantphos (73 mg, 0,123 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75 mg, 0,0615 mmol) và Cs_2CO_3 (801,5 mg, 2,46 mmol). Đậy kín dung dịch phản ứng, và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 130°C . Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và đem chiết bằng nước và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ tách được bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (clorofom:metanol = 30:1 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (241.5 mg, 53%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 6H)

MS(ESI^+ , m/z): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 4> Điều chế N1-(4-clo-3-((dimethylamino)metyl)phenyl)-6-metylisoinquinolin-1,5-điamin

Bổ sung sắt (202 mg, 3,25 mmol) và axit clohydric đậm đặc (0,02 ml) vào etanol/nước (6,5 ml/6,5 ml), tiếp theo hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng đã trộn được bổ sung N-(4-clo-3-((dimethylamino)metyl)phenyl)-6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-amin (241,5 mg, 0,65 mmol) thu được ở <Bước 3> trên đây, tiếp theo hồi lưu trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng etanol và clorofom/2-propanol = 3/1 (thể tích/thể tích). Cát phản dịch lọc thu được dưới áp suất giảm, và hoà tan trong clorofom/2-propanol = 3/1 (thể

tích/thể tích). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (điclorometan:metanol = 9:1 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (130,9 mg, 59%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,11 (brs, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,14 (brs, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,34 (s, 6H)

MS(ESI^+ , m/z): 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 5> Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((đimethylamino)metyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Hòa tan axit 4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (90 mg, 0,461 mmol) thu được ở <Bước 7> của ví dụ điều chế 1 trong dimethylformamit, và bổ sung HATU (350,6 mg, 0,922 mmol) và DIPEA (0,3 ml, 1,536 mmol), tiếp theo khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng đã trộn được bổ sung N1-(4-clo-3-((đimethylamino)metyl)phenyl)-6-metylisquinolin-1,5-điamin (130,9 mg, 0,384 mmol) thu được ở <Bước 4> trên đây, tiếp theo khuấy trong 12 giờ hoặc lâu hơn. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat vào chất rắn cô được, và khuấy trong 1 giờ hoặc lâu hơn. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, và rửa bằng etyl axetat và ete dietyl. Làm khô chất rắn lọc được trong điều kiện chân không trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35,7 mg, 18%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,56 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,00 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 6H)

MS(ESI^+ , m/z): 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 60: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 4-clo-3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)anilin

Các quy trình của <Các bước 1 và 2> của ví dụ 59 được lặp lại, ngoại trừ sử dụng pyrrolidin thay cho đimetylamin ở <Bước 1> của ví dụ 59 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (973,7 mg, 96%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,11 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,64 (brs, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,83 (m, 4H)

MS(ESI^+ , m/z): 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 2> Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 3, 4 và 5> của ví dụ 59 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-clo-3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)anilin thu được ở <Bước 1> trên đây thay cho 4-clo-3-((đimetylaminometyl)anilin ở <Bước 3> của ví dụ 59 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (147,4 mg, 29%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,56 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,99 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,74 (m, 4H)

MS(ESI^+ , m/z): 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 61: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((diethylaminometyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 4-clo-3-((diethylaminometyl)anilin

Các quy trình của <Các bước 1 và 2> của ví dụ 59 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng diethylamin thay cho đimetylamin ở <Bước 1> của ví dụ 59 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (839 mg, 99%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,09 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 3,63 (brs, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,60 (q, 4H), 1,08 (t, 6H)

MS(ESI^+ , m/z): 213 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 2> Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((diethylaminometyl)phenyl)-

amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 3, 4 và 5> của ví dụ 59 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-clo-3-((diethylamino)metyl)anilin thu được ở <Bước 1> trên đây thay cho 4-clo-3-((dimethylamino)metyl)anilin ở <Bước 3> của ví dụ 59 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,3 mg, 5%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,56 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,98 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,58 (q, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,05 (t, 6H)

MS(ESI $^+$, m/z): 547 [M+H] $^+$

Ví dụ 62: Điều chế 4-amino-N-(1-((1,4-diethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 1,4-diethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-amin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6 mg, 1%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,60 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,41 (m, 8H), 2,41 (s, 3H), 1,16 (s, 6H)

MS(ESI $^+$, m/z): 539 [M+H] $^+$

Ví dụ 63: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 4-clo-3-(piperidin-1-ylmetyl)anilin

Các quy trình của <Các bước 1 và 2> của ví dụ 59 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng piperidin thay cho dimethylamin ở <Bước 1> của ví dụ 59 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (630 mg, 89%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6,99 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,49 (m, 4H), 1,23 (m, 2H)

MS(ESI $^+$, m/z): 225 [M+H] $^+$

<Bước 2> Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 3, 4 và 5> của ví dụ 59 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-clo-3-(piperidin-1-ylmetyl)anilin thu được ở <Bước 1> trên đây thay cho 4-clo-3-((dimetylaminometyl)anilin ở <Bước 3> của ví dụ 59 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1 mg, 1%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,54 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,54 (m, 6H), 1,42 (m, 4H)

MS(ESI $^+$, m/z): 558 [M+H] $^+$

Ví dụ 64: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(morpholinometyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2, 3, 4 và 5> của ví dụ 59 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng morpholin thay cho dimetylamin ở <Bước 1> của ví dụ 59 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2 mg, 2,3%)

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,56 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,99 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,42 (m, 4H)

MS(ESI $^+$, m/z): 560 [M+H] $^+$

Ví dụ 65: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2, 3, 4 và 5> của ví dụ 59 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 1-metylpiperazin thay cho dimetylamin ở <Bước 1> của ví dụ 59 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14 mg, 6,5%)

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,56 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,98 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,18 (d, 1H),

3,54 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 2,16 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 573 [M+H]⁺

Ví dụ 66: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((diisopropylamino)metyl)phenyl)-amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 4-clo-3-((diisopropylamino)metyl)anilin

Các quy trình của <Các bước 1 và 2> của ví dụ 59 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng diisopropylamin thay cho dimetylamin ở <Bước 1> của ví dụ 59 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (196,6 mg, 41%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,07 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 3,62 (s, 4H), 3,08 (quin, 2H), 1,03 (d, 12H)

MS(ESI⁺, m/z): 241 [M+H]⁺

<Bước 2> Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((diisopropylamino)metyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 3, 4 và 5> của ví dụ 59 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-clo-3-((diisopropylamino)metyl)anilin thu được ở <Bước 1> trên đây thay cho 4-clo-3-((dimetylaminometyl)anilin ở <Bước 3> của ví dụ 59 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,4 mg, 5%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,30 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,74 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,07 (quin, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,04 (d, 12H)

MS(ESI⁺, m/z): 575 [M+H]⁺

Ví dụ 67: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(metylsulfonamido)phenyl)amino)-isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế N-(3-((6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-yl)amino)phenyl)-metansulfonamit

Hòa tan N-(3-aminophenyl)metansulfonamit (382 mg, 2,05 mmol) và 1-clo-

6-metyl-5-nitroisoquinolin (500 mg, 2,25 mmol) thu được ở <Bước 4> của ví dụ điều chế 2 trong isopropanol (10 ml), và đây kín dung dịch phản ứng, tiếp theo khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 120°C. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, tiếp theo rửa bằng isopropanol và ete dietyl. Làm khô chất rắn lọc được trong điều kiện chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (752,8 mg, 99%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,80 (brs, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)

MS(ESI $^+$, m/z): 373 [M+H] $^+$

<Bước 2> Điều chế N-(3-((6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-yl)amino)phenyl)-metansulfonamit

Bổ sung sắt (627,4 mg, 10,11 mmol) và axit clohydric đậm đặc (0,07 ml) vào etanol/nước (15 ml/15 ml), và hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng đã trộn được bổ sung N-(3-((6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (752,8 mg, 2,02 mmol) thu được ở <Bước 1> trên đây, và hồi lưu trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng etanol và clorofom/2-propanol = 3/1 (thể tích/thể tích). Cát phần dịch lọc thu được dưới áp suất giảm, và hoà tan trong clorofom/2-propanol = 3/1 (thể tích/thể tích). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (etyl axetat:hexan = 1:1 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (543 mg, 79%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,65 (brs, 1H), 8,92 (brs, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (t, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,47 (brs, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,99 (s, 3H)

MS(ESI $^+$, m/z): 343 [M+H] $^+$

<Bước 3> Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(metylsulfonamido)phenyl)-amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Hòa tan axit 4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (206 mg, 1,051

mmol) thu được ở <Bước 7> của ví dụ điều chế 1 trong dimethylformamit, và bổ sung HATU (799 mg, 2,102 mmol) và DIPEA (0,6 ml, 3,504 mmol), tiếp theo khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng đã trộn được bổ sung N-(3-((6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (300 mg, 0,876 mmol) thu được ở <Bước 2> trên đây, tiếp theo khuấy trong 12 giờ hoặc lâu hơn. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn cô được bổ sung etyl axetat, tiếp theo khuấy trong 1 giờ hoặc lâu hơn. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, và rửa bằng etyl axetat và ete dietyl. Làm khô chất rắn lọc được trong điều kiện chân không trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (103 mg, 23%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,56 (brs, 1H), 9,70 (brs, 1H), 9,29 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI $^+$, m/z): 520 [M+H] $^+$

Ví dụ 68: Điều chế tert-butyl 4-(5-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metyliisoquinolin-1-yl)amino)-2-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat

<Bước 1> Điều chế tert-butyl 4-(2-clo-5-nitrobenzyl)piperazin-1-carboxylat

Hòa tan 2-clo-5-nitrobenzaldehyt (1,03 g, 5,39 mmol) trong điclotetan (20 ml), và bổ sung tert-butyl-piperazin-1-carboxylat (1 g, 5,39 mmol). Làm lạnh dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ 0°C, và bổ sung từ từ NaBH(OAc) $_3$ (1,6 g, 7,55 mmol), tiếp theo khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và đem chiết bằng điclotetan. Làm khô lớp hữu cơ tách được bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (etyl axetat:hexan = 1:7 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,9 g, 99%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl $_3$): δ 8,42 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,50 (t, 4H), 2,51 (t, 4H), 1,47 (s, 9H)

MS(ESI $^+$, m/z): 356 [M+H] $^+$

<Bước 2> Điều chế tert-butyl 4-(5-amino-2-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat

Bổ sung sắt (1,7 g, 26,7 mmol) và axit clohydric đậm đặc (0,2 ml) vào etanol/nước (45 ml/45 ml), và hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng đã trộn được bổ sung tert-butyl 4-(2-clo-5-nitrobenzyl)piperazin-1-carboxylat (1,9 g, 5,34 mmol) thu được ở <Bước 1> trên đây, và hồi lưu tiếp trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng etanol và clorofom/2-propanol = 3/1 (thể tích/thể tích). Cát phần dịch lọc thu được dưới áp suất giảm, và hoà tan trong etanol và clorofom/2-propanol = 3/1 (thể tích/thể tích). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (clorofom:metanol = 30:1 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,5 g, 86%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,12 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 3,65 (brs, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,46 (t, 4H), 2,47 (t, 4H), 1,46 (s, 9H)

MS(ESI^+ , m/z): 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 3> Điều chế tert-butyl 4-(2-clo-5-((6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-yl)amino)benzyl)piperazin-1-carboxylat

Hòa tan tert-butyl 4-(5-amino-2-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (500 mg, 1,53 mmol) thu được ở <Bước 2> trên đây và 1-clo-6-metyl-5-nitroisoquinolin (375 mg, 1,683 mmol) thu được ở <Bước 4> của ví dụ điều chế 2 trong 1,4-dioxan (15 ml), và bổ sung Xantphos (91,3 mg, 0,153 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (94 mg, 0,077 mmol) và Cs_2CO_3 (997 mg, 3,06 mmol). Đậy kín dung dịch phản ứng, và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 130°C . Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, và đem chiết bằng nước và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ tách được bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (etyl axetat:hexan = 1:2 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (424 mg, 54%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,13 (brs, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,46 (t, 4H), 2,55 (m, 7H), 1,46 (s, 9H)

MS(ESI^+ , m/z): 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 4> Điều chế tert-butyl 4-(5-((5-amino-6-metylisoquinolin-1-yl)amino)-2-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat

Bổ sung sắt (257 mg, 4,145 mmol) và axit clohydric đậm đặc (0,03 ml) vào ethanol/nước (10 ml/10 ml), và hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng đã trộn được bổ sung tert-butyl 4-(2-clo-5-((6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-yl)amino)benzyl)piperazin-1-carboxylat (424,5 mg, 0,829 mmol) thu được ở <Bước 3> trên đây, và hồi lưu trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng ethanol và clorofom/2-propanol = 3/1 (thể tích/thể tích). Cát phản dịch lọc thu được dưới áp suất giảm, và hoà tan trong clorofom/2-propanol = 3/1 (thể tích/thể tích). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng sắc ký silicagel (etyl axetat:hexan = 1:3→1:2 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (286 mg, 72%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 4,15 (brs, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,46 (t, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 9H)

MS(ESI^+ , m/z): 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 5> Điều chế tert-butyl 4-(5-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metylisoquinolin-1-yl)amino)-2-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat

Hòa tan axit 4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxylic (140 mg, 0,713 mmol) thu được ở <Bước 7> của ví dụ điều chế 1 trong dimetylformamit, và bổ sung HATU (543 mg, 1,426 mmol) và DIPEA (0,4 ml, 2,376 mmol), tiếp theo khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng đã trộn được bổ sung tert-butyl 4-(5-((5-amino-6-metylisoquinolin-1-yl)amino)-2-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (286,5 mg, 0,594 mmol) thu được ở <Bước 4> trên đây, tiếp theo khuấy trong 12 giờ hoặc lâu hơn. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat vào chất rắn cô được, và khuấy trong 1 giờ hoặc lâu hơn. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, và rửa bằng etyl axetat và ete dietyl. Làm khô chất rắn lọc được trong điều kiện chân không trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (84,5 mg, 22%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,56 (brs, 1H), 9,34 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,00 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,39 (s, 9H)

MS(ESI^+ , m/z): 660 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 69: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit hydroclorua

Hòa tan tert-butyl 4-(5-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metylisquinolin-1-yl)amino)-2-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (84,5 mg, 0,128 mmol) thu được ở <Bước 5> của ví dụ 68 trong etyl axetat (6 ml), và bổ sung dung dịch axit clohydric (0,65 ml, 2,56 mmol, dung dịch đioxan 4 N). Khuấy dung dịch phản ứng trong 12 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ phòng. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, rửa bằng etyl axetat và ete dietyl, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (78,3 mg, 100%).

MS(ESI^+ , m/z): 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 70: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-clo-4-metoxiphenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-clo-4-metoxyanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (135 mg, 23%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (d, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 71: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-(đimetylcarbamoil)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự,

ngoại trừ sử dụng 3-amino-N,N-dimethylbenzamid thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, 5%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,57 (br, 1H), 9,34 (br, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49-8,46 (d, 1H), 8,02-7,96 (m, 5H), 7,63-7,61 (d, 1H), 7,40-7,35 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 2,99 (s, 6H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 72: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(methylcarbamoyl)phenyl)amino)-isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-amino-N-methylbenzamid thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36 mg, 11%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,56 (br, 1H), 9,37 (br, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 73: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-2-flophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-clo-2-floanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28,5 mg, 9,3%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 74: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-bromo-2-flophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-bromo-2-floanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (51,8 mg, 12,5%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 75: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-metoxymethyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 15 và <Các bước 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-metoxymethylamin thay cho 4-(triflormethyl)pyridin-2-amin ở <Bước 1> của ví dụ 15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, 11%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,45 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 6,85 (m, 3H), 4,66 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 76: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clobenzyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 15 và <Các bước 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-clobenzylamin thay cho 4-(triflormethyl)pyridin-2-amin ở <Bước 1> của ví dụ 15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, 11%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,47 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 4,71 (d, 2H), 2,35 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 77: Điều chế 4-amino-N-(1-(2-(4-clophenyl)hydrazinyl)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng (4-clophenyl)hydrazin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (53 mg, 25%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,57 (br, 1H), 9,34 (br, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,01 (m, 5H), 7,64 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 78: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-((đimetylaminometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 15 và <Các bước 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-((đimetylaminometyl)anilin thay cho 4-(triflometyl)pyridin-2-amin ở <Bước 1> của ví dụ 15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34 mg, 12%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,55 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 6H)

MS(ESI^+ , m/z): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 79: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-oxo-4H-cromen-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 6-amino-4H-cromen-4-on thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, 2%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,58 (brs, 1H), 9,56 (brs, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (brs, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 494 [M+H]⁺

Ví dụ 80: Điều chế N-(1-((3-axetylphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-aminoaxetophenon thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25 mg, 16%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,59 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 469 [M+H]⁺

Ví dụ 81: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-(2-metoxyetoxi)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-(2-metoxyetoxi)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (90 mg, 19,4%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,55 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 501 [M+H]⁺

Ví dụ 82: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1((3-triflometoxi)phenyl)amino)-isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-(triflometoxi)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (71 mg, 15%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,66 (d, 1H),

7,45 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 511 [M+H]⁺

Ví dụ 83: Điều chế N-(1-((4-axetylphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-aminoaxetophenon thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46,7 mg, 14,5%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,58 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,96 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 469 [M+H]⁺

Ví dụ 84: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(metylsulfonamido)phenyl)-amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng N-(4-aminophenyl)metansulfonamit thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5 mg, 3%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,56 (brs, 1H), 9,45 (brs, 1H), 9,23 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,97 (brs, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 519 [M+H]⁺

Ví dụ 85: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(metylsulfonyl)phenyl)amino)-isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-(metylsulfonyl)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8 mg, 17%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,59 (brs, 1H), 9,63 (brs, 1H), 8,95 (s,

1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (m, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,97 (brs, 2H), 7,67 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 504 [M+H]⁺

Ví dụ 86: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(metoxymetyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-clo-3-(metoxymetyl)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

MS(ESI⁺, m/z): 505 [M+H]⁺

Ví dụ 87: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-metoxi-3-(metylsulfonamido)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng N-(5-amino-2-metoxiphenyl)metansulfonamit thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (132 mg, 16%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,55 (brs, 1H), 9,18 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,91 (brs, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 7,98 (brs, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 549 [M+H]⁺

Ví dụ 88: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(metylsulfonamido)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng N-(5-amino-2-clophenyl)metansulfonamit thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (70 mg, 11%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,58 (brs, 1H), 9,43 (brs, 2H), 8,95 (s,

1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,02 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 553 [M+H]⁺

Ví dụ 89: Điều chế 4-amino-N-(1-((6-clopyridin-3-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 15 và <Các bước 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 5-amino-2-clopyridin thay cho anilin ở <Bước 1> của ví dụ 15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, 3,1%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 2,41 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 462 [M+H]⁺

Ví dụ 90: Điều chế 4-amino-N-(1-((2-clopyridin-4-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 15 và <Các bước 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-amino-2-clopyridin thay cho anilin ở <Bước 1> của ví dụ 15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (61,1 mg, 21%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,62 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,21 (m, 3H), 7,97 (s, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 2,45 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 462 [M+H]⁺

Ví dụ 91: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(metylsulfonamidometyl)phenyl)-amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng N-(4-aminobenzyl)metansulfonamit thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (123 mg, 34%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,56 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 7,99 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (br, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 4,12 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 92: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(metylsulfonamidometyl)phenyl)-amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng N-(3-aminobenzyl)metansulfonamit thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (205 mg, 31%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,56 (brs, 1H), 9,27 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,85 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,17 (d, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 93: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-clo-3-flophenyl)amino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-clo-3-floanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (200 mg, 29%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,58 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,96 (br, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 94: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-bromo-4-clophenyl)amino)-6-metyliisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-bromo-4-cloanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1

để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (269 mg, 35%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,59 (brs, 1H), 9,47 (brs, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 95: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-(dimethylcarbamoyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-amino-N,N-dimethylbenzamid thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,7 mg, 2,1%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,58 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (d, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 2,992 (s, 6H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 96: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-axetylaminophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng N-(3-aminophenyl)-axetamid thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (42 mg, 41%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,59 (brs, 1H), 9,51 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,44 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 97: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 1-metyl-6-nitro-1H-indazol

Bổ sung NaH (1,47 g, 0,037 mol) vào THF (25 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hòa tan riêng 6-nitro-1H-indazol (5,0 g, 0,031 mol) trong THF (25 ml) và bổ sung từ từ dung dịch này vào dung dịch được điều chế. Bổ sung từ từ iodometan (2,48 ml, 0,040 mol) vào dung dịch đã trộn ở cùng nhiệt độ, tiếp theo khuấy trong 2 giờ. Cô dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung nước và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua bão hoà, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất cô được (được bổ sung 1-metyl ($R_f = 0,8$) : được bổ sung 2-metyl ($R_f = 0,3$) = 1:1) được tinh chế bằng sắc ký silicagel (etyl axetat:hexan = 1:1 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ($R_f = 0,8$, 2,22 g, 41%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,73 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 4,19 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 177 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

<Bước 2> Điều chế 1-metyl-1H-indazol-ylamin

Bổ sung 1-metyl-6-nitro-1H-indazol thu được ở <Bước 1> trên đây và Pd/C vào THF (50 ml), và khuấy trong 5 giờ dưới điều kiện khí hydro. Lọc dung dịch phản ứng qua lớp đệm Celite để loại bỏ Pd/C, tiếp theo rửa bằng metanol. Cô dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silicagel (diclometan:metanol = 99:1 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,72 g, 93%).

<Bước 3> Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 1-metyl-1H-indazol-6-ylamin thu được ở <Bước 2> trên đây thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (89 mg, 22%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,56 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (br, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 481 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

Ví dụ 98: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(metylsulfinyl)phenyl)amino)-

isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 15 và <Các bước 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-metansulfinylanilin thay cho 4-(triflometyl)pyridin-2-amin ở <Bước 1> của ví dụ 15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19,5 mg, 6,2%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,58 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,65 (d, 3H), 7,24 (d, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 99: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((2-metyl-1,3-dioxoisoinđolin-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-amino-N-metylphthalimit thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3 mg, 1,2%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,61 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,44 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 100: Điều chế 4-amino-N-(1-((6-metoxypyridin-3-yl)amino)-6-metylisoinđolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 5-amino-2-metoxypyridin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (75 mg, 9,2%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 101: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(2,2,2-trifloaxetyl)phenyl)amino)-isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 2,2,2-triflo-1-(3-nitrophenyl)etanon

Hòa tan 2,2,2-trifloaxetophenon (0,5 ml, 3,68 mmol) trong axit sulfuric (3 ml), và bổ sung NaNO₃ (0,31 g, 3,68 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến khoảng từ 8 đến 9 bằng cách bổ sung dung dịch nước NaOH 5 N. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng clorofom/2-propanol = 4/1 (thể tích/thể tích), và rửa bằng nước cất. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất cô được bằng cách sử dụng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (720 mg, 89%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,29 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,69 (t, 1H)

MS(ESI⁺, m/z): 220 [M+H]⁺

<Bước 2> Điều chế 1-(3-aminophenyl)-2,2,2-trifloetanon

Hòa tan 2,2,2-triflo-1-(3-nitrophenyl)etanon (0,7 g, 3,26 mmol) thu được ở <Bước 1> trên đây trong metanol, tiếp theo khuấy. Dung dịch phản ứng được bổ sung Pd/C (0,09 g, 0,82 mmol), và khuấy tiếp dưới điều kiện khí hydro trong khoảng 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng metanol. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (400 mg, 68%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,02 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,56 (m, 2H), 5,15 (s, 2H)

MS(ESI⁺, m/z): 190 [M+H]⁺

<Bước 3> Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(2,2,2-trifloaxetyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 1-(3-aminophenyl)-2,2,2-trifloetanon thu được ở <Bước 2> trên

đây thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19,4 mg, 5%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,54 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,99 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 2,40 (s, 3H)

$\text{MS}(\text{ESI}^+, m/z)$: 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 102: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-propionylphenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-aminopropiophenon thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (72 mg, 23%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,59 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,09 (m, 3H), 7,96 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 3,01 (q, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,11 (t, 3H)

$\text{MS}(\text{ESI}^+, m/z)$: 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 103: Điều chế 4-amino-N-(1-((4-hexanoylphenyl)amino)-6-metylisquinolin-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-aminohexanophenon thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, 6,6%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,59 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,09 (m, 4H), 7,98 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,09 (m, 4H), 0,89 (t, 3H)

$\text{MS}(\text{ESI}^+, m/z)$: 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 104: Điều chế N-(1-((1-axetyl-1H-indazol-6-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 1-(6-nitro-1H-indazol-1-yl)etanon

Hòa tan 6-nitroindazol (1 g, 6,13 mmol) trong dimetylformamit (15 ml), và bổ sung triethylamin (1,7 ml, 12,2 mmol), Ac₂O (0,69 ml, 7,4 mmol) và 18-Crown-6 (0,38 g, 1,23 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng trong khoảng 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung nước cất vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy tiếp trong khoảng 1 giờ. Lọc chất rắn thu được dưới áp suất giảm, và rửa bằng nước cất. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,9 g, 75%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,01 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 2,76 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 206 [M+H]⁺

<Bước 2> Điều chế 1-(6-amino-1H-indazol-1-yl)etanon

Hòa tan 1-(6-nitro-1H-indazol-1-yl)etanon thu được ở <Bước 1> trên đây trong etanon (2,2 g, 10,7 mmol), và khuấy. Dung dịch phản ứng được bổ sung Pd/C (0,28 g, 2,68 mmol), tiếp theo khuấy trong điều kiện khí hydro trong khoảng 12 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng metanol. Làm khô chất rắn lọc được bằng gió ẩm trong lò (40°C) trong 3 giờ hoặc lâu hơn để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,7 g, 90%).

MS(ESI⁺, m/z): 176 [M+H]⁺

<Bước 3> Điều chế N-(1-((1-axetyl-1H-indazol-6-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 1-(6-amino-1H-indazol-1-yl)etanon thu được ở <Bước 2> trên đây thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21 mg, 13,7%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,59 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,98 (d, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 509 [M+H]⁺

Ví dụ 105: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-clo-4-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-clo-4-floanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (332 mg, 35%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,56 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 106: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 6-amino-3,4-đihydro-2H-naphtalen-1-on thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46 mg, 6%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,58 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,84 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 2,90 (t, 3H), 2,49 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,02 (m, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 107: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((2-metyl-2H-indazol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 2 và 3> của ví dụ 97 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 6-nitro-2H-indazol để thu được metyl-6-nitro-2H-indazol ($R_f = 0,3$) thay cho 6-nitro-1H-indazol ở <Bước 1> của ví dụ 97 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8 mg, 2,5%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 481 [M+H]⁺

Ví dụ 108: Điều chế methyl 4-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metylisquinolin-1-yl)amino)benzoat

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng methyl-4-aminobenzoat thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (95 mg, 26%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,59 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,97 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 485 [M+H]⁺

Ví dụ 109: Điều chế 4-amino-N-(6-methyl-1-((1-methyl-1H-indazol-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 1-methyl-5-nitro-1H-indazol

Bổ sung NaH (1,47 g, 36,8 mmol) vào THF (40 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hòa tan riêng 5-nitroindazol (5,0 g, 30,6 mmol) trong THF (30 ml), và bổ sung từ từ dung dịch đã trộn vào dung dịch được điều chế. Bổ sung iodometan (2,1 ml, 33,7 mmol) vào dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ, tiếp theo khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Cô dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, và bổ sung nước và etyl axetat. Bổ sung nước cất vào hỗn hợp phản ứng để làm ngừng, pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng nước cất. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất cô được (được bổ sung 1-methyl (R_f = 0,3), được bổ sung 2-methyl (R_f = 0,1)) được tinh chế bằng sắc ký silicagel (etyl axetat:hexan = 1:1 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (R_f = 0,3, 2,29 g, 42%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,74 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,15 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 178 [M+H]⁺

<Bước 2> Điều chế 1-methyl-1H-indazol-5-amin

Bổ sung sắt (3,62 g, 64,7 mmol) và axit clohydric đậm đặc (0,1 ml) vào etanol/nước (20 ml/20 ml), và hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng đã trộn được bổ sung 1-metyl-5-nitro-1H-indazol (2,29 g, 12,9 mmol) thu được ở <Bước 1> trên đây, và hồi lưu tiếp trong 3 giờ hoặc lâu hơn. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp đệm Celite dưới áp suất giảm, và rửa bằng clorofom/2-propanol = 4/1 (thể tích/thể tích). Cát phần dịch lọc thu được dưới áp suất giảm, và hoà tan trong clorofom/2-propanol = 4/1 (thể tích/thể tích). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,35 g, 71%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,65 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,89 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 148 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 3> Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indazol-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 1-metyl-1H-indazol-5-amin thu được ở <Bước 2> trên đây thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg, 6,3%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,54 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 110: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((2-metyl-2H-indazol-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 2-metyl-5-nitro-2H-indazol

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 109 được lặp lại để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (R_f = 0,1, 1,51 g, 28%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,73 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,29 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 178 [M+H]⁺

<Bước 2> Điều chế 2-metyl-2H-indazol-5-amin

Các quy trình của <Bước 2> của ví dụ 109 được lặp lại để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,6 g, 48%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,82 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 148 [M+H]⁺

<Bước 3> Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((2-metyl-2H-indazol-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 2-metyl-2H-indazol-5-amin thu được ở <Bước 2> trên đây thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (24,2 mg, 10%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,54 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 481 [M+H]⁺

Ví dụ 111: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((6-metylpyridin-3-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 15 và <Các bước 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 5-amino-2-metylpyridin thay cho anilin ở <Bước 1> của ví dụ 15 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5 mg, 3%).

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,61 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)

MS(ESI⁺, m/z): 442 [M+H]⁺

Ví dụ 112: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indol-6-

yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

<Bước 1> Điều chế 1-metyl-1H-indol-6-ylamin

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 97 được lặp lại, ngoại trừ sử dụng 1H-indol-6-ylamin thay cho 6-nitro-1H-indazol ở <Bước 1> của ví dụ 97 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (151 mg, 33%).

<Bước 2> Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 1-metyl-1H-indol-6-ylamin thu được ở <Bước 1> trên đây thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (65 mg, 31%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,53 (s, 1H), 9,21 (br, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 113: Điều chế tert-butyl 6-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metylisquinolin-1-yl)amino)-1H-indazol-1-carboxylat

<Bước 1> Điều chế (1H-indazol-6-yl)-(6-metyl-5-nitro-isoquinolin-1-yl)-amin

Các quy trình của <Bước 1> của ví dụ 1 được lặp lại, ngoại trừ sử dụng 1H-indazol-6-amin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (639 mg, 68%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,01 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 2,52 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$

<Bước 2> Điều chế tert-butyl este của axit 6-(6-metyl-5-nitro-isoquinolin-1-ylamino)-indazol-1-carboxylic

Hòa tan (1H-indazol-6-yl)-(6-metyl-5-nitro-isoquinolin-1-yl)-amin (300 mg, 0,942 mmol) thu được ở <Bước 1> trên đây, triethylamin (0,131 ml, 0,942 mmol) và DMAP (58 mg, 0,471 mmol) trong CH₂Cl₂ (10 ml), và bổ sung từ từ đi-tert-butyl đicacbonat (0,216 ml, 0,942 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy dung dịch phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng, pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (395 mg, 99%).

MS(ESI⁺, m/z): 419 [M+H]⁺

<Bước 3> Điều chế tert-butyl 6-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metylisquinolin-1-yl)amino)-1H-indazol-1-carboxylat

Các quy trình của <Các bước 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng tert-butyl este của axit 6-(6-metyl-5-nitro-isoquinolin-1-ylamino)-indazol-1-carboxylic thu được ở <Bước 2> trên đây thay cho N-(4-clophenyl)-6-metyl-5-nitroisoquinolin-1-amin ở <Bước 2> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (130 mg, 30%).

MS(ESI⁺, m/z): 566 [M+H]⁺

Ví dụ 114: Điều chế N-(1-((1H-indazol-6-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit hydroclorua

Hòa tan tert-butyl 6-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metylisquinolin-1-yl)amino)-1H-indazol-1-carboxylat (50 mg, 0,088 mmol) thu được trong ví dụ 113 trong etyl axetat (5 ml), và bổ sung HCl 4 M (dung dịch đioxan, 0,5 ml). Khuấy dung dịch phản ứng trong 5 giờ, và sau đó, lọc phần dịch lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40 mg, 90%).

MS(ESI⁺, m/z): 467 [M+H]⁺

Ví dụ 115: Điều chế 4-amino-N-(1-((5-clo-2-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự,

ngoại trừ sử dụng 5-clo-2-floanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (380 mg, 6%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,55 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,77 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 2,41 (m, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 116: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-clo-2-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-clo-2-floanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, 6,3%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,56 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,24 (m, 2H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 117: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-flo-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-flo-4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, 16%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,53 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,98-7,85 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 3,31 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 118: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-clo-1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-clo-1-metyl-1H-indazol-6-amin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (143 mg, 16%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,57 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 119: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 4-(2-propyn-1-yloxy)anilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22 mg, 9,3%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,53 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,77 (d, 2H), 3,55 (t, 1H), 2,40 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 120: Điều chế 4-amino-N-(1-((2-metox-4-morpholinophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 2-metox-4-morpholinoanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (29 mg, 6,5%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,50 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,67 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,78 (m, 7H), 3,12 (m, 4H), 2,40 (s, 3H)

MS(ESI^+ , m/z): 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 121: Điều chế 4-amino-N-(1-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 6-aminobenzothiazol thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (37 mg, 15,7%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,57 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 2,43 (s, 3H)

$\text{MS}(\text{ESI}^+, m/z)$: 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 122: Điều chế N-(1-((1H-indazol-5-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit hydroclorua

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 113 và ví dụ 114 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 1H-indazol-5-amin thay cho 1H-indazol-6-amin ở <Bước 1> của ví dụ 113 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5 mg, 5%).

$\text{MS}(\text{ESI}^+, m/z)$: 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 123: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-clo-2,4-điflophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng 3-clo-2,4-đifloanilin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (95 mg, 6%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,51 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 2,43 (s, 3H)

$\text{MS}(\text{ESI}^+, m/z)$: 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 124: Điều chế 4-amino-N-(1-((3-(đimetylamin)propyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự,

ngoại trừ sử dụng N1,N1-đimetylpropan-1,3-điamin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25 mg, 8%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,46 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,62 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,89 (m, 2H)

MS(ESI^+ , m/z): 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 125: Điều chế 4-amino-N-(6-metyl-1-(piperidin-1-yl)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit

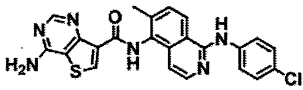
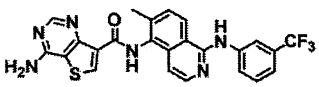
Các quy trình của <Các bước 1, 2 và 3> của ví dụ 1 được lặp lại theo thứ tự, ngoại trừ sử dụng piperidin thay cho 4-cloanilin ở <Bước 1> của ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8 mg, 2%).

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,42 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 3,21 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,77 (m, 4H), 1,64 (m, 2H)

MS(ESI^+ , m/z): 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Các hợp chất thu được trong các ví dụ 1 đến 125 được biểu diễn bởi các công thức cấu trúc sau, như được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

[Bảng 1]

Ví dụ	Tên	Công thức
1	4-amino-N-(1-((4-clophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
2	4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

3	N-(1-((4-chlorophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)-4-(cyclopropylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
4	4-(cyclopropylamino)-N-(6-methyl-1-((3-(trifluoromethyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
5	4-amino-N-(6-methyl-1-((3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
6	4-(cyclopropylamino)-N-(6-methyl-1-((3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
7	4-amino-N-(1-((4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
8	4-(cyclopropylamino)-N-(1-((4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
9	N-(1-((4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)-4-(methylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
10	4-amino-N-(1-((4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
11	4-amino-N-(1-((4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

12	4-amino-N-(6-metyl-1-(phenylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
13	4-amino-N-(1-((4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
14	4-amino-N-(1-((2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
15	4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
16	4-amino-N-(1-((4-methoxyphenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
17	4-amino-N-(6-metyl-1-(p-tolylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
18	4-amino-N-(1-((4-isopropylphenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
19	4-amino-N-(1-((5-(t-butyl)isoxazol-3-yl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
20	4-amino-N-(1-((4-fluorophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

21	4-amino-N-(6-metyl-1-(thiazol-2-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
22	4-amino-N-(1-((4-cyanophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
23	4-amino-N-(6-metyl-1-(quinolin-5-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
24	4-amino-N-(1-((4-etoxyphenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
25	4-amino-N-(6-metyl-1-((4-phenoxyphenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
26	4-amino-N-(1-((4-hydroxyphenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
27	4-amino-N-(1-((4-isopropoxyphenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
28	4-amino-N-(1-((4-dimethylaminophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
29	4-amino-N-(1-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

30	4-amino-N-(1-((3,4-dimethoxyphenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
31	4-amino-N-(1-((3-fluoro-4-methoxyphenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
32	4-amino-N-(6-methyl-1-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
33	4-amino-N-(6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
34	4-amino-N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylamino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
35	4-amino-N-(6-methyl-1-((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
36	4-amino-N-(4-((4-chlorophenyl)amino)-7-methylquinazolin-8-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
37	4-(cyclopropylamino)-N-(1-((4-methoxyphenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
38	4-amino-N-(1-((3-chlorophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	

39	4-amino-N-(1-((3-bromophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
40	4-amino-N-(1-((2,4-dichlorophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
41	4-amino-N-(1-((3,4-dichlorophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
42	4-amino-N-(1-((3,5-dichlorophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
43	4-amino-N-(6-methyl-1-((3,4,5-trichlorophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
44	4-amino-N-(1-((4-chloro-3-methoxyphenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
45	4-amino-N-(1-benzylamino-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
46	4-amino-N-(6-methyl-1-phenoxyisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
47	4-amino-N-(6-methyl-1-((4-morpholinophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

48	N-(1-((4-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
49	4-amino-N-(6-metyl-1-(pyrimidin-4-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
50	4-amino-N-(1-((4-(diflometoxy)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
51	4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(triflometoxy)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
52	4-amino-N-(1-((4-clophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
53	4-amino-N-(5-((4-clophenyl)amino)naphtalen-1-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
54	4-amino-N-(1-((4-etynylphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
55	4-amino-N-(1-(isopropylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
56	4-amino-N-(1-(indolin-6-ylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

57	4-amino-N-(1-((4-(flometoxy)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
58	N-(1-(4-chlophenylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
59	4-amino-N-(1-((4-clo-3-((dimetylamino)metyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
60	4-amino-N-(1-((4-clo-3-(pyrolidin-1-ylmetyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
61	4-amino-N-(1-((4-clo-3-((dietylamino)metyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
62	4-amino-N-(1-((1,4-dietyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
63	4-amino-N-(1-((4-clo-3-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
64	4-amino-N-(1-((4-clo-3-(morpholinometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
65	4-amino-N-(1-((4-clo-3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

66	4-amino-N-(1-((4-chloro-3-((diisopropylamino)methyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
67	4-amino-N-(6-methyl-1-((3-(methylsulfonamido)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
68	tert-butyl 4-(5-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-methylisoquinolin-1-yl)amino)-2-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat	
69	4-amino-N-(1-((4-chloro-3-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
70	4-amino-N-(1-((3-chloro-4-methoxyphenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
71	4-amino-N-(1-((3-(dimethylcarbamoyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
72	4-amino-N-(6-methyl-1-((3-(methylcarbamoyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
73	4-amino-N-(1-((4-chloro-2-fluorophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
74	4-amino-N-(1-((4-bromo-2-fluorophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	

75	4-amino-N-(1-((4-metoxybenzyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
76	4-amino-N-(1-((4-clobenzyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
77	4-amino-N-(1-(2-(4-clophenyl)hydrazinyl)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
78	4-amino-N-(1-((3-((dimetylamino)metyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
79	4-amino-N-(6-metyl-1-((4-oxo-4H-cromen-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
80	N-(1-((3-axetylphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
81	4-amino-N-(1-((4-(2-metoxyetoxy)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
82	4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(triflometoxy)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
83	N-(1-((4-axetylphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

84	4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(metylsulfonamido)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
85	4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(metylsulfonyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
86	4-amino-N-(1-((4-clo-3-(metoxymetyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
87	4-amino-N-(1-((4-metoxi-3-(metylsulfonamido)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
88	4-amino-N-(1-((4-clo-3-(metylsulfonamido)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
89	4-amino-N-(1-((6-clopyridin-3-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
90	4-amino-N-(1-((2-clopyridin-4-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
91	4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(metylsulfonamidometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
92	4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(metylsulfonamidometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

93	4-amino-N-(1-((4-chloro-3-fluorophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
94	4-amino-N-(1-((3-bromo-4-chlorophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
95	4-amino-N-(1-((4-(dimethylcarbamoyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
96	N-(1-((3-acetamidophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
97	4-amino-N-(6-methyl-1-((1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
98	4-amino-N-(6-methyl-1-((4-(methylsulfinyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
99	4-amino-N-(6-methyl-1-((2-methyl-1,3-dioxoisindolin-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
100	4-amino-N-(1-((6-metoxypyridin-3-yl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	
101	4-amino-N-(6-methyl-1-((3-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid	

102	4-amino-N-(6-metyl-1-((4-propionylphenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
103	4-amino-N-(1-((4-hexanoylphenyl)amino)-6-metylisquinolin-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
104	N-(1-((1-axetyl-1H-indazol-6-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
105	4-amino-N-(1-((3-clo-4-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
106	4-amino-N-(6-metyl-1-((5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
107	4-amino-N-(6-metyl-1-((2-metyl-2H-indazol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
108	metyl 4-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metylisquinolin-1-yl)amino)benzoat	
109	4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indazol-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
110	4-amino-N-(6-metyl-1-((2-metyl-2H-indazol-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

111	4-amino-N-(6-metyl-1-((6-metylpyridin-3-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
112	4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
113	tert-butyl 6-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metylisquinolin-1-yl)amino)-1H-indazol-1-carboxylat	
114	N-(1-((1H-indazol-6-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit hydrochlorua	
115	4-amino-N-(1-((5-clo-2-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
116	4-amino-N-(1-((3-clo-2-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
117	4-amino-N-(1-((3-flo-4-(4-metylpiiperazin-1-yl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
118	4-amino-N-(1-((3-clo-1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
119	4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

120	4-amino-N-(1-((2-methoxy-4-morpholinophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
121	4-amino-N-(1-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
122	N-(1-((1H-indazol-5-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
123	4-amino-N-(1-((3-clo-2,4-điflophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
124	4-amino-N-(1-((3-(đimetylaminopropyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	
125	4-amino-N-(6-metyl-1-(piperidin-1-yl)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit	

Các hợp chất điều chế được trong Các ví dụ được kiểm tra trong các thử nghiệm sinh học như sau.

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá hoạt tính RAF kinaza

Các hợp chất điều chế được trong các ví dụ được thử nghiệm hoạt tính ức chế đối với ba tiểu loại RAF, tức là, RAF1 Y340D Y341D (C-RAF), loại bình thường B-RAF và B-RAF^{V600E} bằng cách sử dụng Kinase Profiling Service (Invitrogen, U.S.) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Mức độ ức chế enzym của các hợp chất được tính dưới dạng tỉ lệ phần trăm ức chế ở các nồng độ khác nhau. Dựa trên tỉ lệ phần trăm ức chế, đường cong đáp ứng liều được vẽ đồ thị bằng cách sử dụng phần mềm

GraphPad Prism. Các giá trị IC_{50} của các hợp chất điển hình đối với C-RAF được liệt kê trong Bảng 2, và Vemurafenib (PLX-4032, Roche) được sử dụng làm đối chứng.

[Bảng 2]

Ví dụ	B-RAF (IC_{50} , nM)	B-RAF ^{600E} (IC_{50} , nM)	C-RAF (IC_{50} , nM)
Đối chứng	344	160	128
1	121	22	23
16	15	32	5
38	66	9	5
50	128	26	32
59	42	7	6
83	12	5	7
105	179	31	15
116	56	7	5

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá hoạt tính của FMS, DDR1 và DDR2 kinaza

Như vậy, các hợp chất điều chế được trong các ví dụ được thử nghiệm hoạt tính ức chế đối với FMS, DDR1 và DDR2 kinaza bằng cách sử dụng Kinase Screening and Profiling Service (Invitrogen, U.S.). Các giá trị IC_{50} của các hợp chất điển hình được liệt kê trong Bảng 3, và Vemurafenib (PLX-4032) được sử dụng làm đối chứng.

[Bảng 3]

Ví dụ	FMS (IC_{50} , nM)	DDR1 (IC_{50} , nM)	DDR2 (IC_{50} , nM)
Đối chứng	>1.000	>1.000	>1.000
1	1	2	5
38	57	40	93
83	4	5	10
105	50	71	181
116	10	23	44

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá tác dụng ức chế trên sự sinh trưởng tế bào của tế bào HepG₂ đột biến N-RAS (tế bào caxinom u gan)

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đối với protein kinaza, các hợp chất thieno[3,2-d]-pyrimidin hoặc các muối được dụng của chúng, được thử nghiệm các hoạt tính ức chế trên sự tăng sinh của các tế bào sai lệch như sau.

Dòng tế bào (HCC) của các tế bào HepG₂ đột biến N-RAS (ATCC # HB-8065TM), thu được từ bảo tàng giống chuẩn vi sinh vật Mỹ ATCC (American Type Culture Collection: Rockville, Md). Các dòng tế bào HepG₂ được ủ trong môi trường MEM được bổ sung FBS 10% và penixilin/streptomycin 1% (Gibco BRL) dưới nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ và 95% không khí. Các dòng tế bào này được chuyển sang đĩa 96 lỗ ở mật độ bằng 5.000 tế bào/lỗ, và được nuôi cấy trong 18 giờ hoặc lâu hơn. Các dòng tế bào được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm 10 µl~0,1 nM, và được nuôi cấy trong 72 giờ.

Để đánh giá khả năng sống của tế bào, các dòng tế bào HepG₂ được cố định bằng TCA 10% (axit tricloaxetic), nhuộm bằng SRB (sulfohodamine B), và đo độ hấp thụ ở 540 nm. Sau đó, GI₅₀, tức là, nồng độ được chất gây ra mức giảm sự tăng sinh của tế bào ung thư xuống 50%, được tính từ đó. Tốc độ sinh trưởng của tế bào ung thư được tính bằng phương trình 1 hoặc 2.

[Phương trình 1]

$$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 \text{ (đối với } Ti \geq Tz)$$

[Phương trình 2]

$$[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 \text{ (đối với } Ti < Tz)$$

Trong các phương trình 1 và 2, 'Tz' là mật độ của các tế bào không được xử lý, là độ hấp thụ ở nhóm tế bào sinh trưởng 0%. 'C' là mật độ của các tế bào được nuôi cấy bằng cách chỉ bổ sung môi trường, và 'Ti' là mật độ của các tế bào được xử lý bằng các hợp chất thử nghiệm.

Giá trị GI₅₀ là nồng độ của hợp chất thử nghiệm khi giá trị của phương trình 1 bằng 50, biểu thị nồng độ của hợp chất thử nghiệm cần thiết để làm giảm mức sinh trưởng của tế bào ung thư xuống 50%. Trong mỗi phép đo, các hợp chất thử nghiệm được so sánh với đối chứng. Vemurafenib (PLX-4032) được sử dụng làm đối chứng, và các giá trị IC₅₀ của mỗi hợp chất được đo và được thể hiện trong Bảng 4.

[Bảng 4]

Ví dụ	HepG ₂ (IC ₅₀ , nM)
Đối chứng	>1.000
1	27
16	24
38	41
50	44
59	47
83	30
105	90
116	38

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá tác dụng ức chế trên sự sinh trưởng tế bào của tế bào SK-Mel-2 đột biến N-RAS (u melanin)

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế đối với protein kinaza, các hợp chất thieno[3,2-d]-pyrimidin hoặc các muối được dùng của chúng, được thử nghiệm các hoạt tính ức chế trên sự tăng sinh của các tế bào sai lệch như sau.

Các dòng tế bào SK-Mel-2, tế bào đột biến N-RAS (ATCC #HTB-68TM), thu được từ ATCC (American Type Culture Collection: Rockville, Md). Các dòng tế bào SK-Mel-2 được ủ trong môi trường MEM được bổ sung FBS 10% và penixilin/streptomycin 1% (Gibco BRL) dưới nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ và 95% không khí. Các dòng tế bào này được chuyển sang đĩa 96 lỗ ở mật độ bằng 5.000 tế bào/lỗ, và được nuôi cấy trong 18 giờ hoặc lâu hơn. Các tế bào được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm 10 µl~0,1 nM, và được nuôi cấy trong 72 giờ.

Để đánh giá khả năng sống của tế bào, các dòng tế bào SK-Mel-2 được cố định bằng TCA 10% (axit tricloaxetic), nhuộm bằng SRB (sulfohodamine B), và đo độ hấp thụ ở 540 nm. Sau đó, GI₅₀, tức là, nồng độ được chất gây ra mức giảm sự tăng sinh của tế bào ung thư xuống 50%, được tính từ đó. Tốc độ sinh trưởng của tế bào ung thư được tính bằng phương trình 1 hoặc 2.

[Phương trình 1]

$$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 \text{ (đối với } Ti \geq Tz)$$

[Phương trình 2]

$$[(Ti-Tz/Tz) \times 100 \text{ (đối với } Ti < Tz)]$$

Trong các phương trình 1 và 2, 'Tz' là mật độ của các tế bào không được xử lý, là độ hấp thụ ở nhóm tế bào sinh trưởng 0%. 'C' là mật độ của các tế bào được nuôi cấy bằng cách chỉ bổ sung môi trường, và 'Ti' là mật độ của các tế bào được xử lý bằng các hợp chất thử nghiệm.

Giá trị GI₅₀ là nồng độ của hợp chất thử nghiệm khi giá trị của phương trình 1 bằng 50, biểu thị nồng độ của hợp chất thử nghiệm cần thiết để làm giảm mức sinh trưởng của tế bào ung thư xuống 50%. Trong mỗi phép đo, các hợp chất thử nghiệm được so sánh với đối chứng. Vemurafenib (PLX-4032) được sử dụng làm đối chứng, và các giá trị IC₅₀ của mỗi hợp chất được đo và được thể hiện trong Bảng 5.

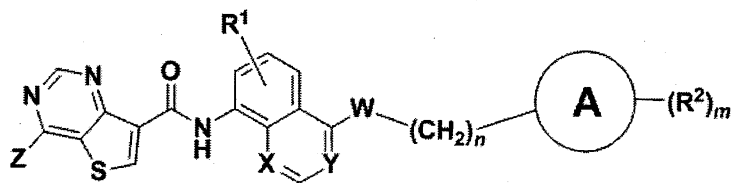
[Bảng 5]

Ví dụ	SK-Mel-2 (IC ₅₀ , nM)
Đối chứng	>1.000
1	56
16	52
38	97
50	163
59	236
83	60
105	210
116	76

Như được chứng tỏ trên đây, các hợp chất theo sáng chế, các hợp chất thieno[3,2-d]-pyrimidin có hoạt tính ức chế protein kinaza, có thể ức chế một cách hiệu quả các protein kinaza khác nhau bao gồm RAF, FMS, DDR1 và DDR2, và do đó, có thể được sử dụng, riêng rẽ hoặc kết hợp, để phòng và điều trị các bệnh liên quan đến các sai lệch về sinh trưởng tế bào gây ra do đột biến hoặc biểu hiện quá mức protein RAS hoặc hoạt hóa quá mức protein kinaza của nó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



(I)

trong đó,

A là C₆₋₁₀ aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và N làm nguyên tử cấu thành vòng;

W là O, NH, hoặc -NHNH-;

X là CH hoặc N, và Y là N;

Z là hydro hoặc NR³R⁴, trong đó R³ và R⁴ này độc lập với nhau là hydro, C₁₋₆ alkyl hoặc -(CH₂)_q-B trong đó B là C₃₋₆ xycloalkyl và q bằng 0 (không);

R¹ là hydro, hoặc C₁₋₃ alkyl;

mỗi R² độc lập là hydro, halogen, -CF₃, -OH, -CN, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, -NR⁷R⁸, -NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -C(O)R¹¹, -NHC(O)R¹², -NHC(O)OR¹³, -S(O)R¹⁴, heteroxycloalkyl có 5 đến 10 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O và N làm nguyên tử cấu thành vòng, C₆₋₁₀ aryloxy, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O và N làm nguyên tử cấu thành vòng, trong đó R² này được nối với A bằng -(CH₂)_p- hoặc được thế bằng C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylcarbonyl hoặc một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ và R¹⁴ độc lập với nhau là hydro, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ alkoxy;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2.

2. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó W là NH.

3. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó Z là NR^3R^4 .
4. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó X là CH; và Y là N.
5. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó W là NH, Z là NR^3R^4 , X là CH, và Y là N.
6. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm:
 - 1) 4-amino-N-(1-((4-clophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
 - 2) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
 - 3) N-(1-((4-clophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-(xyclopropylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
 - 4) 4-(xyclopropylamino)-N-(6-metyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
 - 5) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
 - 6) 4-(xyclopropylamino)-N-(6-metyl-1-((3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
 - 7) 4-amino-N-(1-((4-((4-etyl piperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
 - 8) 4-(xyclopropylamino)-N-(1-((4-((4-etyl piperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
 - 9) N-(1-((4-((4-etyl piperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-(metyl amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

- 10) 4-amino-N-(1-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 11) 4-amino-N-(1-((4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 12) 4-amino-N-(6-methyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 13) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(triflometyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 14) 4-amino-N-(1-((2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 15) 4-amino-N-(6-methyl-1-((4-(triflometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 16) 4-amino-N-(1-((4-metoxiphenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 17) 4-amino-N-(6-methyl-1-(p-tolylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 18) 4-amino-N-(1-((4-isopropylphenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 19) 4-amino-N-(1-((5-(t-butyl)isoxazol-3-yl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 20) 4-amino-N-(1-((4-flophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 21) 4-amino-N-(6-methyl-1-(thiazol-2-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 22) 4-amino-N-(1-((4-xyanophenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 23) 4-amino-N-(6-methyl-1-(quinolin-5-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 24) 4-amino-N-(1-((4-etoxiphenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 25) 4-amino-N-(6-methyl-1-((4-phenoxyphenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

- 26) 4-amino-N-(1-((4-hydroxyphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 27) 4-amino-N-(1-((4-isopropoxyphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 28) 4-amino-N-(1-((4-dimethylaminophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 30) 4-amino-N-(1-((3,4-dimethoxyphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 31) 4-amino-N-(1-((3-fluoro-4-methoxyphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 32) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 36) 4-amino-N-(4-((4-chlorophenyl)amino)-7-metylquinazolin-8-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 37) 4-(cyclopropylamino)-N-(1-((4-methoxyphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 38) 4-amino-N-(1-((3-chlorophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 39) 4-amino-N-(1-((3-bromophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 40) 4-amino-N-(1-((2,4-dichlorophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 41) 4-amino-N-(1-((3,4-dichlorophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 42) 4-amino-N-(1-((3,5-dichlorophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 43) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3,4,5-trichlorophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 44) 4-amino-N-(1-((4-chloro-3-methoxyphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;
- 45) 4-amino-N-(1-benzylamino-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamid;

- 46) 4-amino-N-(6-methyl-1-phenoxyisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 47) 4-amino-N-(6-methyl-1-((4-morpholinophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 48) N-(1-((4-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 49) 4-amino-N-(6-methyl-1-(pyrimidin-4-ylamino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 50) 4-amino-N-(1-((4-(diflometoxy)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 51) 4-amino-N-(6-methyl-1-((4-(triflometoxy)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 52) 4-amino-N-(1-((4-clophenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 54) 4-amino-N-(1-((4-etynylphenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 57) 4-amino-N-(1-((4-(flometoxy)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 58) N-(1-(4-clophenylamino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 59) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((dimethylamino)methyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 60) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(pyrolidin-1-ylmethyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 61) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((diethylamino)methyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 63) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 64) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(morpholinomethyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 65) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)amino)-6-methylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-

carboxamit;

66) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-((diisopropylamino)metyl)phenyl)amino) -
6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

67) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-
(metylsulfonamido)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-
carboxamit;

68) tert-butyl 4-(5-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-
6-metylisquinolin-1-yl)amino)-2-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat;

69) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)amino)-6-
metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

70) 4-amino-N-(1-((3-clo-4-metoxypheyl)amino)-6-metylisquinolin-
5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

73) 4-amino-N-(1-((4-clo-2-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-
yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

74) 4-amino-N-(1-((4-bromo-2-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-
yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

75) 4-amino-N-(1-((4-metoxibenzyl)amino)-6-metylisquinolin-5-
yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

76) 4-amino-N-(1-((4-clobenzyl)amino)-6-metylisquinolin-5-
yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

77) 4-amino-N-(1-(2-(4-clophenyl)hydrazinyl)-6-metylisquinolin-5-
yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

78) 4-amino-N-(1-((3-((dimetylamino)metyl)phenyl)amino)-6-
metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

79) 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-oxo-4H-cromen-6-yl)amino)isoquinolin-
5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

80) N-(1-((3-axetylphenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-
aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

82) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(triflometoxy)phenyl)amino)isoquinolin-
5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

83) N-(1-((4-axetylphenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-
aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

- 84) 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(metylsulfonamidometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 85) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(metylsulfonyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 86) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(metoxymetyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 87) 4-amino-N-(1-((4-metoxi-3-(metylsulfonamidometyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 88) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-(metylsulfonamidometyl)phenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 89) 4-amino-N-(1-((6-clopyridin-3-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 90) 4-amino-N-(1-((2-clopyridin-4-yl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 91) 4-amino-N-(6-metyl(4-(metylsulfonamidometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 92) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(metylsulfonamidometyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 93) 4-amino-N-(1-((4-clo-3-flophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 94) 4-amino-N-(1-((3-bromo-4-clophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 96) N-(1-((3-axetamidophenyl)amino)-6-metylisquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 97) 4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 98) 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(metylsulfinyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

- 99) 4-amino-N-(6-metyl-1-((2-metyl-1,3-dioxoisindolin-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 100) 4-amino-N-(1-((6-metoxypyridin-3-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 101) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(2,2,2-trifloaxetyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 102) 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-propionylphenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 103) 4-amino-N-(1-((4-hexanoylphenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 104) N-(1-((1-axetyl-1H-indazol-6-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 105) 4-amino-N-(1-((3-clo-4-flophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 107) 4-amino-N-(6-metyl-1-((2-metyl-2H-indazol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 108) metyl 4-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metylisoquinolin-1-yl)amino)benzoat;
- 109) 4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indazol-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 110) 4-amino-N-(6-metyl-1-((2-metyl-2H-indazol-5-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 111) 4-amino-N-(6-metyl-1-((6-metylpyridin-3-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 112) 4-amino-N-(6-metyl-1-((1-metyl-1H-indol-6-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 113) tert-butyl 6-((5-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamido)-6-metylisoquinolin-1-yl)amino)-1H-indazol-1-carboxylat;
- 114) N-(1-((1H-indazol-6-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit hydroclorua;
- 115) 4-amino-N-(1-((5-clo-2-flophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

- 116) 4-amino-N-(1-((3-clo-2-flophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 117) 4-amino-N-(1-((3-flo-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 118) 4-amino-N-(1-((3-clo-1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 120) 4-amino-N-(1-((2-metoxi-4-morpholinophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 121) 4-amino-N-(1-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;
- 122) N-(1-((1H-indazol-5-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)-4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit; và
- 123) 4-amino-N-(1-((3-clo-2,4-điflophenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit.
7. Dược phẩm để phòng hoặc điều trị bệnh gây ra do sự hoạt hóa bất thường của protein kinaza chứa hoạt chất là hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.
8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này còn chứa dược chất được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế truyền tín hiệu tế bào, chất ức chế nguyên phân, tác nhân alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, thuốc kháng sinh, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế chu kỳ tế bào, chất ức chế topoisomeraza, chất biến đổi phản ứng sinh học, chất kháng hormon, kháng androgen, chất ức chế sự biệt hóa/tăng sinh/sống sót của tế bào, chất ức chế sự chết tế bào theo chương trình, chất ức chế viêm và chất ức chế P-glycoprotein.
9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó dược chất này là chất ức chế truyền tín hiệu tế bào.
10. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này là dược phẩm dùng qua đường miệng.
11. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nén, viên tròn,

bột, viên nang, xirô, nhũ tương hoặc vi nhũ tương.

12. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

29) 4-amino-N-(1-((2,3-đihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

33) 4-amino-N-(6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

34) 4-amino-N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

35) 4-amino-N-(6-metyl-1-((5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidine-7-carboxamit;

55) 4-amino-N-(1-(isopropylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

56) 4-amino-N-(1-(indolin-6-ylamino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

62) 4-amino-N-(1-((1,4-dietyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

71) 4-amino-N-(1-((3-(dimetylcarbamoyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

72) 4-amino-N-(6-metyl-1-((3-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

81) 4-amino-N-(1-((4-(2-metoxyetoxy)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

95) 4-amino-N-(1-((4-(dimetylcarbamoyl)phenyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

106) 4-amino-N-(6-metyl-1-((5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

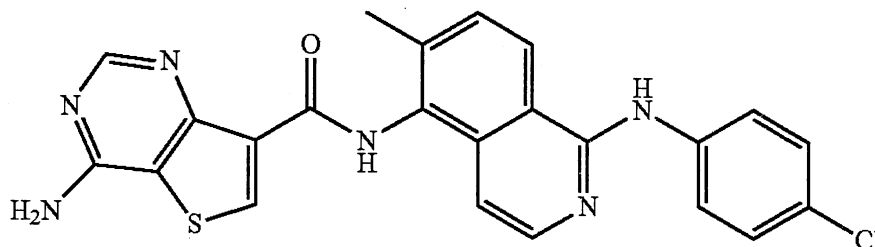
119) 4-amino-N-(6-metyl-1-((4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)amino)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit;

124) 4-amino-N-(1-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-6-metylisoquinolin-5-

yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit; và

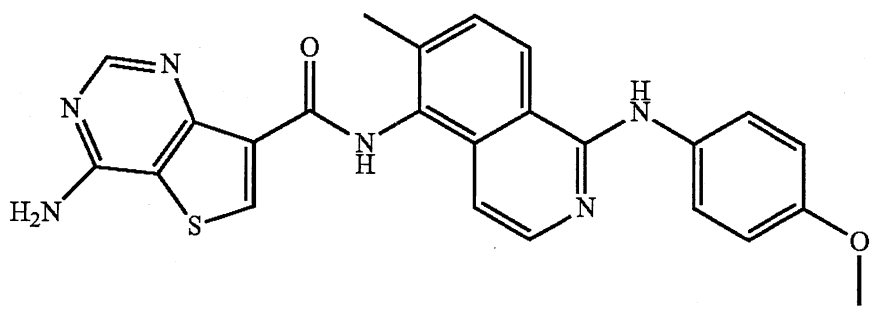
125) 4-amino-N-(6-metyl-1-(piperidin-1-yl)isoquinolin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-7-carboxamit.

13. Dược phẩm để phòng hoặc điều trị bệnh gây ra do sự hoạt hóa bất thường của protein kinaza chứa hoạt chất là hợp chất theo điểm 12, hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng.
14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm này còn chứa dược chất được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế truyền tín hiệu tế bào, chất ức chế nguyên phân, tác nhân alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, thuốc kháng sinh, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế chu kỳ tế bào, chất ức chế topoisomeraza, chất biến đổi phản ứng sinh học, chất kháng hormon, kháng androgen, chất ức chế sự biệt hóa/tăng sinh/sống sót của tế bào, chất ức chế sự chết tế bào theo chương trình, chất ức chế viêm và chất ức chế P-glycoprotein.
15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược chất này là chất ức chế truyền tín hiệu tế bào.
16. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm này là dược phẩm dùng qua đường miệng.
17. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên nang, xirô, nhũ tương hoặc vi nhũ tương.
18. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó có công thức cấu trúc sau:

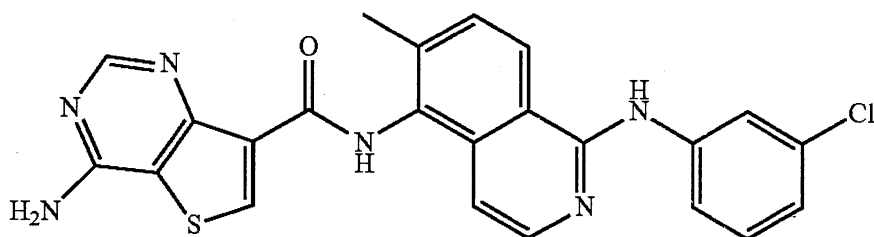


19. Dược phẩm chứa hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin theo điểm 18 hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.

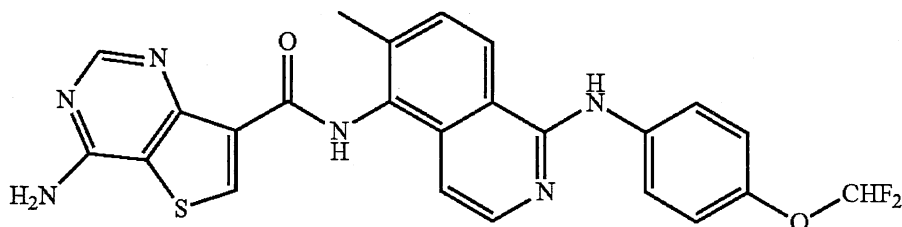
20. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó có công thức cấu trúc sau:



21. Dược phẩm chứa hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin theo điểm 20 hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.
22. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó có công thức cấu trúc sau:

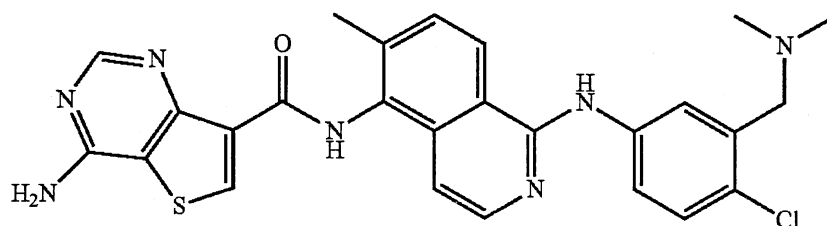


23. Dược phẩm chứa hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin theo điểm 22 hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.
24. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó có công thức cấu trúc sau:



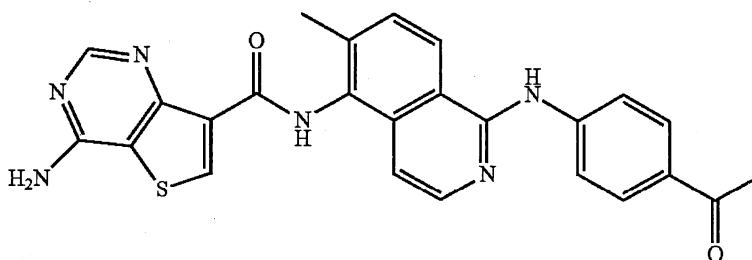
25. Dược phẩm chứa hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin theo điểm 24 hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.

26. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó có công thức cấu trúc sau:



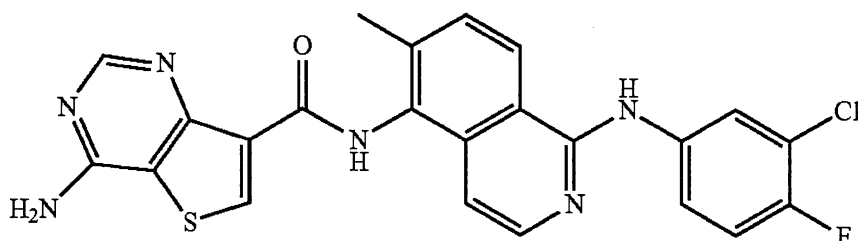
27. Dược phẩm chứa hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin theo điểm 26 hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.

28. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó có công thức cấu trúc sau:



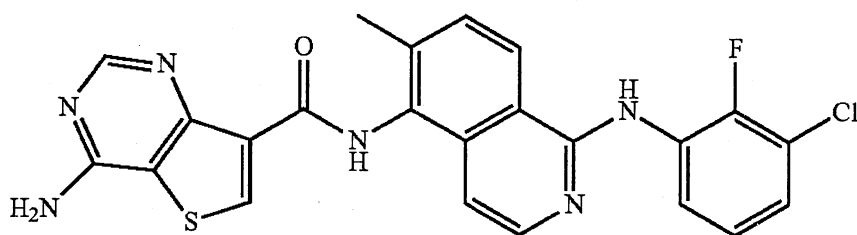
29. Dược phẩm chứa hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin theo điểm 28 hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.

30. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó có công thức cấu trúc sau:



31. Dược phẩm chứa hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin theo điểm 30 hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.

32. Hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó có công thức cấu trúc sau:



33. Dược phẩm chứa hợp chất thieno[3,2-d]pyrimidin theo điểm 32 hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.