(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) **1-0022662**

(51)[7] **C07D 495/04**, 239/00, 333/00, A61K 31/519, A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2014-04314

(22) 23.12.2014

(30) 13/63500 23.12.2013 FR

(45) 27.01.2020 382

(43) 25.06.2015 327

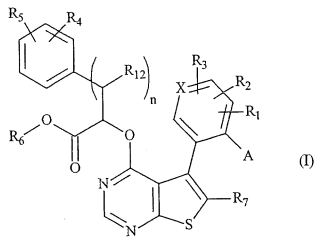
(73) 1. LES LABORATOIRES SERVIER (FR)
35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, France
2. VERNALIS (R&D) Ltd (GB)
100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Winnersh, Berkshire RG41 5RD, United Kingdom

(72) András KOTSCHY (HU), Zoltán SZLAVIK (HU), Márton CSEKEI (HU), Attila PACZAL (HU), Zoltán SZABO (HU), Szabolcs SIPOS (HU), Gábor RADICS (HU), Agnes PROSZENYAK (HU), Balázs BALINT (HU), Alain BRUNO (FR), Olivier GENESTE (FR), James Edward Paul DAVIDSON (GB), James Brooke MURRAY (NZ), I-Jen CHEN (GB), Francoise PERRON-SIERRA (FR)

(74) Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)

(54) HỢP CHẤT THIENOPYRIMIDIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



(I)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12}, X, A và n như được định nghĩa trong phần mô tả.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất thienopyrimidin, quy trình điều chế và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự chết rụng tế bào, hoặc sự chết tế bào được lập trình, là một quá trình sinh lý học rất quan trọng cho sự phát triển của phôi thai và duy trì sự cân bằng nội môi ở mô. Sự chết tế bào dạng chết rụng tế bào được lập trình bao gồm những thay đổi hình thái như là ngưng tụ các hạt nhân, sự phân mảnh ADN và hiện tượng sinh hóa như là sự hoạt hóa của các caspase gây thiệt hại tới các thành phần cấu trúc quan trọng của tế bào, vì vậy gây ra sự tách rời và chết đi của nó. Quy tắc của quá trình chết rụng tế bào rất phức tạp và bao gồm sự kích hoạt hoặc sự dồn nén của một số đường truyền tín hiệu trong tế bào (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

Việc không điều tiết sự chết rụng tế bào có liên quan đến một số bệnh lý. Sự chết rụng tế bào tăng lên có liên quan đến các bệnh thoái hóa thần kinh như là bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer và thiếu máu cục bộ. Ngược lại, những thiếu hụt trong việc thực hiện chết rụng tế bào đóng vai trò rất quan trọng trong sự phát triển của bệnh ung thư và sự kháng hóa chất của chúng, trong các bệnh tự miễn dịch, các bệnh viêm và nhiễm trùng do vi rút. Theo đó, sự vắng mặt của quá trình chết rụng tế bào là một trong những dấu hiệu kiểu hình của bệnh ung thư (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

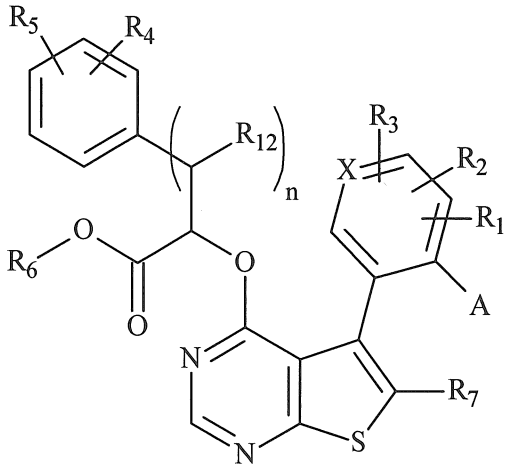
Các protein chống chết rụng tế bào thuộc họ Bcl-2 có liên quan đến nhiều bệnh lý. Sự bao hàm các protein thuộc họ Bcl-2 được mô tả trong nhiều loại bệnh ung thư, chẳng hạn ung thư đại trực tràng, ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư bàng quang, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền

liệt, bệnh bạch cầu lym phô mãn tính, u lym phô thể nang, u tủy, bệnh bạch cầu myeloid cấp tính, ung thư tuyến tụy vv... Sự biểu hiện quá mức của các protein chống chết rụng thuộc họ Bcl-2 có liên quan đến sự tạo u, đến sự kháng hóa trị và đến sự chẩn đoán lâm sàng của bệnh nhân mắc bệnh ung thư. Đáng chú ý là, Mcl-1, một thành phần chống chết rụng tế bào thuộc họ Bcl-2, được biểu hiện quá mức ở nhiều loại ung thư khác nhau (Beroukhim R. et al., Nature 2010, 899-905). Do đó, tồn tại nhu cầu điều trị đối với các hợp chất ức chế hoạt động chống chết rụng tế bào của các protein họ Bcl-2.

Ngoài việc là mới, các hợp chất của sáng chế có các tính chất dẫn đến chết rụng tế bào cho phép sử dụng chúng trong các bệnh lý liên quan đến sự thiếu hụt trong quá trình chết rụng tế bào, ví dụ, trong điều trị bệnh ung thư và các bệnh tự miễn dịch và các bệnh thuộc hệ thống miễn dịch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

- A là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C_1-C_6)alkyl, nhóm (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch

nhánh, nhóm hydroxy, xyano, -$NR_{10}R_{10}$', -Cy_6 hoặc nguyên tử halogen,

- R_1, R_2, R_3, R_4 và R_5 độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxygroup, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C_1-C_6)alkyl, xyano, nhóm nitro, -alkyl(C_0-C_6)-NR_8R_8', -O-Cy_1, -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1, -alkenyl(C_2-C_6)-Cy_1, -alkynyl(C_2-C_6)-Cy_1, -O-alkyl(C_1-C_6)-R_9, -C(O)-OR_8, -O-C(O)-R_8, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8-C(O)-R_8', -NR_8-C(O)-OR_8', -alkyl(C_1-C_6)-NR_8-C(O)-R_8', -SO_2-NR_8R_8',

  -SO_2-alkyl(C_1-C_6),

  hoặc các phần tử thế của một trong các cặp (R_1, R_2), (R_2, R_3), (R_1, R_3), (R_4, R_5) khi được ghép trên hai nguyên tử cacbon lân cận, tạo với nguyên tử cacbon mang chúng một vòng thơm hoặc không thơm chứa từ 5 đến 7 cạnh, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ nhóm gồm có oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu rằng vòng tạo thành có thể được thế bởi một nhóm được chọn từ nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -$NR_{10}R_{10}$', -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1 hoặc oxo,
- X là nguyên tử cacbon hoặc nitơ,
- R_6 là hydro, nhóm (C_1-C_8)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C_1-C_6), nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6),
- R_7 là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -Cy_3, -alkyl(C_1-C_6)-Cy_3, -alkenyl(C_2-C_6)-Cy_3, -alkynyl(C_2-C_6)-Cy_3, -Cy_3-Cy_4, -alkynyl(C_2-C_6)-O-Cy_3, -Cy_3-alkyl(C_0-C_6)-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_4, nguyên tử halogen, xyano, -C(O)-R_{11}, -C(O)-$NR_{11}R_{11}$',
- R_8 và R_8' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1,

  hoặc (R_8, R_8') tạo với nguyên tử nitơ mang chúng thành một vòng thơm hoặc

không thơm chứa từ 5 đến 7 cạnh, ngoài nguyên tử nitơ, vòng này còn chứa từ một đến 3 dị tố được chọn từ nhóm bao gồm oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu rằng nitơ đề cập đến có thể được thế bởi một nhóm là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng, có thể bị đơteri hóa,

- R_9 là -Cy_1, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-NR_8-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-Cy_2-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_5, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8R_8', -OR_8,-NR_8-C(O)-R_8', -O-alkyl(C_1-C_6)-OR_8, -SO_2-R_8, -C(O)-OR_8, -NH-C(O)-NH-R_8,
- R_{10}, R_{10}', R_{11} và R_{11}' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý,
- R_{12} là hydro hoặc nhóm hydroxy,
- Cy_1, Cy_2, Cy_3, Cy_4, Cy_5 và Cy_6 độc lập với nhau, là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc heteroaryl,
- n là số nguyên bằng 0 hoặc 1,

được hiểu rằng:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphthyl, biphenyl, indanyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần tử thơm và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạn, và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất, được nối bằng cầu hoặc hệ vòng xoắn,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 4 nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch

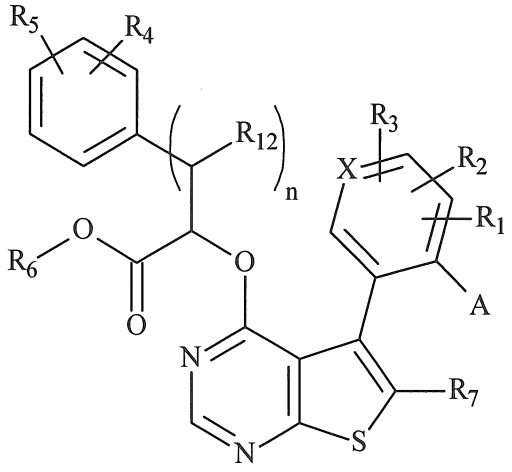
thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_1-C_6)alkyl-S- được thế tùy ý, hydroxy, oxo (hoặc N-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, hoặc halogen, được hiểu là R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, và được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng trước đây, có thể bị đơteri hóa,

các đồng phân đối ảnh, các đồng phân không đối quang và các đồng phân cấu dạng, và muối cộng của nó với axit hoặc bazơ dược dụng.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và dược phẩm chứa hợp chất này.

Mô tả chi tiết sáng chế

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



(I)

trong đó:

- A là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm

(C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C_1-C_6)alkyl, nhóm (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, xyano, -$NR_{10}R_{10}$', -Cy_6 hoặc nguyên tử halogen,

- R_1, R_2, R_3, R_4 và R_5 độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxygroup, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C_1-C_6)alkyl, xyano, nhóm nitro, -alkyl(C_0-C_6)-NR_8R_8', -O-Cy_1, -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1, -alkenyl(C_2-C_6)-Cy_1, -alkynyl(C_2-C_6)-Cy_1, -O-alkyl(C_1-C_6)-R_9, -C(O)-OR_8, -O-C(O)-R_8, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8-C(O)-R_8', -NR_8-C(O)-OR_8', -alkyl(C_1-C_6)-NR_8-C(O)-R_8', -SO_2-NR_8R_8',

  -SO_2-alkyl(C_1-C_6),

  hoặc các phần tử thế của một trong các cặp (R_1, R_2), (R_2, R_3), (R_1, R_3), (R_4, R_5) khi được ghép trên hai nguyên tử cacbon lân cận, tạo với nguyên tử cacbon mang chúng một vòng thơm hoặc không thơm chứa từ 5 đến 7 cạnh, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ nhóm gồm có oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu rằng vòng tạo thành có thể được thế bởi một nhóm được chọn từ nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -$NR_{10}R_{10}$', -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1 hoặc oxo,
- X là nguyên tử cacbon hoặc nitơ,
- R_6 là hydro, nhóm (C_1-C_8)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C_1-C_6), nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6),
- R_7 là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -Cy_3, -alkyl(C_1-C_6)-Cy_3, -alkenyl(C_2-C_6)-Cy_3, -alkynyl(C_2-C_6)-Cy_3, -Cy_3-Cy_4, -alkynyl(C_2-C_6)-O-Cy_3, -Cy_3-alkyl(C_0-C_6)-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_4, nguyên tử halogen, xyano, -C(O)-R_{11}, -C(O)-$NR_{11}R_{11}$',

- R_8 và R_8' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1,
  hoặc (R_8, R_8') tạo với nguyên tử nitơ mang chúng thành một vòng thơm hoặc không thơm chứa từ 5 đến 7 cạnh, ngoài nguyên tử nitơ, vòng này còn chứa từ một đến 3 dị tố được chọn từ nhóm bao gồm oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu rằng nitơ đề cập đến có thể được thế bởi một nhóm là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng, có thể bị đoteri hóa,
- R_9 là -Cy_1, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-NR_8-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-Cy_2-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_5, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8R_8', -OR_8,-NR_8-C(O)-R_8', -O-alkyl(C_1-C_6)-OR_8, -SO_2-R_8, -C(O)-OR_8, -NH-C(O)-NH-R_8,
- R_{10}, R_{10}', R_{11} và R_{11}' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý,
- R_{12} là hydro hoặc nhóm hydroxy,
- Cy_1, Cy_2, Cy_3, Cy_4, Cy_5 và Cy_6 độc lập với nhau, là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc heteroaryl,
- n là số nguyên bằng 0 hoặc 1,

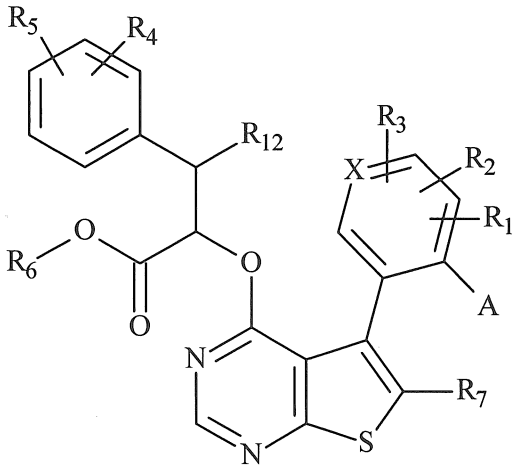
được hiểu rằng:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphthyl, biphenyl, indanyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần tử thơm và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạn, và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất, được nối bằng cầu hoặc hệ vòng xoắn,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 4 nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_1-C_6)alkyl-S- được thế tùy ý, hydroxy, oxo (hoặc N-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, hoặc halogen, được hiểu là R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, và được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng trước đây, có thể bị đơteri hóa,

các đồng phân đối ảnh, các đồng phân không đối quang và các đồng phân cấu dạng, và muối cộng của nó với axit hoặc bazơ dược dụng.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-a):



(I-a)

trong đó:

- A là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nguyên tử halogen,
- R_1, R_2, R_3, R_4 và R_5 độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch

nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C_1-C_6)alkyl, xyano, nhóm nitro, -alkyl(C_0-C_6)-NR_8R_8', -O-Cy_1, -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1, -alkenyl(C_2-C_6)-Cy_1, -alkynyl(C_2-C_6)-Cy_1, -O-alkyl(C_1-C_6)-R_9, -C(O)-OR_8, -O-C(O)-R_8, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8-C(O)-R_8', -NR_8-C(O)-OR_8', -alkyl(C_1-C_6)-NR_8-C(O)-R_8', -SO_2-NR_8R_8', -SO_2-alkyl(C_1-C_6),

hoặc các phần tử thế của một trong các cặp (R_1, R_2), (R_2, R_3), (R_1, R_3), (R_4, R_5) khi đượcghép trên hai nguyên tử cacbon lân cận, tạo với nguyên tử cacbon mang chúng một vòng thơm hoặc không thơm chứa từ 5 đến 7 cạnh, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ nhóm gồm có oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu rằng vòng tạo thành có thể được thế bởi một nhóm được chọn từ nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -$NR_{10}R_{10}$', -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1 hoặc oxo,

- X là nguyên tử cacbon hoặc nitơ,
- R_6 là hydro, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C_1-C_6), nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6),
- R_7 là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -Cy_3, -alkyl(C_1-C_6)-Cy_3, -alkenyl(C_2-C_6)-Cy_3, -alkynyl(C_2-C_6)-Cy_3, -Cy_3-Cy_4, -Cy_3-alkyl(C_0-C_6)-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_4, nguyên tử halogen, xyano, -C(O)-R_{11}, -C(O)-$NR_{11}R_{11}$',
- R_8 và R_8' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1,

  hoặc (R_8, R_8') tạo với nguyên tử nitơ mang chúng thành một vòng thơm hoặc không thơm chứa từ 5 đến 7 cạnh, ngoài nguyên tử nitơ, vòng này còn chứa từ một đến 3 dị tố được chọn từ nhóm bao gồm oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu rằng nitơ đề cập đến có thể được thế bởi một nhóm là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- R_9 là -Cy_1, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-NR_8-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8R_8', -NR_8-C(O)R_8', -OR_8, O-alkyl(C_1-C_6)-OR_8, -SO_2-R_8, -C(O)-OR_8, -NH-C(O)-NH-R_8,

- R_{10}, R_{10}', R_{11} và R_{11}' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý,
- R_{12} là hydro hoặc nhóm hydroxy,
- Cy_1, Cy_2, Cy_3 và Cy_4, độc lập với nhau, là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc heteroaryl,

được hiểu rằng:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphtyl, biphenyl, hoặc indenyl,
- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần tử thơm và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh, và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất, được nối bằng cầu hoặc hệ vòng xoắn,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 4 nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_1-C_6)alkyl-S- được thế tùy ý, hydroxy, oxo (hoặc N-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, hoặc halogen, được hiểu là R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý,

các đồng phân đối ảnh, các đồng phân không đối quang và các đồng phân cấu dạng, và muối cộng của nó với axit hoặc bazơ dược dụng.

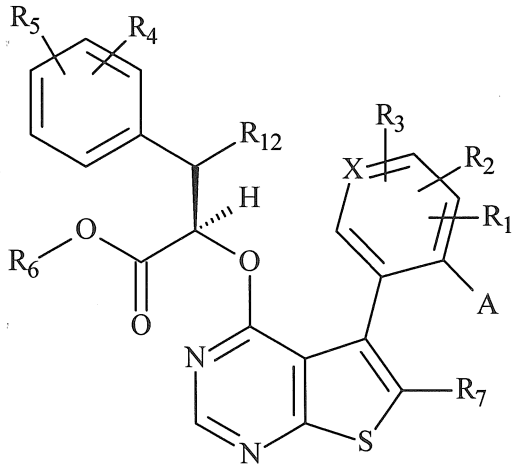
Trong số các axit dược dụng có thể kể đến, mà không bao hàm giới hạn bất kỳ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit sucxinic, axitglutaric, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit ascorbic, axit oxalic, axit metansulphonic, axit camphoric vv...

Trong số các bazơ dược dụng có thể kể đến, mà không bao hàm giới hạn bất kỳ, natri hydroxit, kali hydroxit, trietylamin, tert-butylamin vv...

Thuận lợi, ít nhất một trong các nhóm được chọn từ R_1, R_2 và R_3 không phải là nguyên tử hydro.

Cụ thể, hợp chất có công thức (I) ưu tiên được đưa ra là hợp chất trong đó n là số nguyên bằng 1.

Trong một phương án khác của sáng chế, một khả năng có lợi bao gồm hợp chất có công thức (I-b):



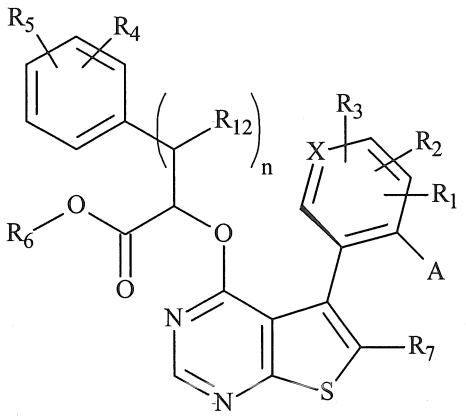
(I-b)

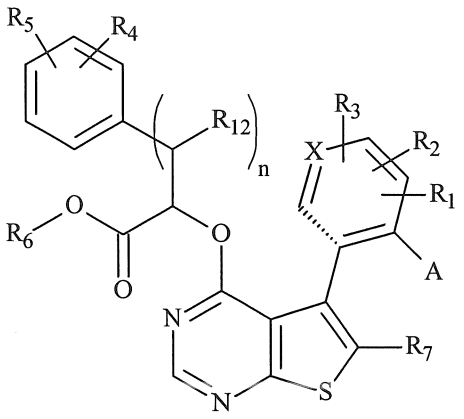
trong đó A, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12} và X như được xác định đối với công thức (I).

Trong hợp chất được ưu tiên của sáng chế, A là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nguyên tử halogen. Tốt hơn nữa, A là nhóm metyl, nhóm etyl,

nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo.

Đồng phân cấu dạng và đồng phân lập thể phát sinh do sự quay cản trở về một liên kết đơn, nơi mà sự chênh lệch năng lượng do sức căng không gian hoặc các sự đóng góp khác tạo nên một rào cản quay đủ cao để phân tách các đồng dạng riêng biệt. Đối với hợp chất theo sáng chế, đồng phân cấu dạng như sau:



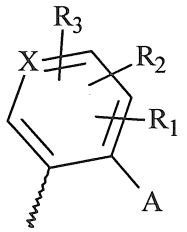


Đồng phân cấu dạng được ưu tiên là ($5S_a$) khi X là nguyên tử cacbon. Đồng phân cấu dạng được ưu tiên là ($5R_a$) khi X là nguyên tử nitơ.

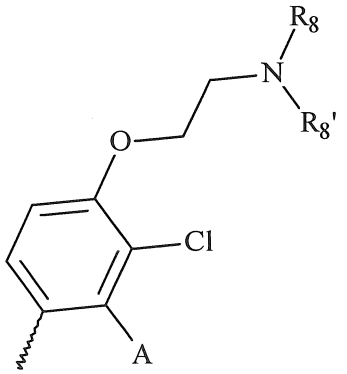
Tốt hơn, X là nguyên tử cacbon.

Thuận lợi, R_{12} là nguyên tử hydro.

Trong một số phương án được ưu tiên của sáng chế,



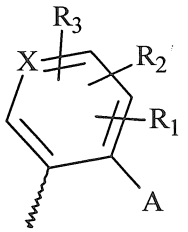
là



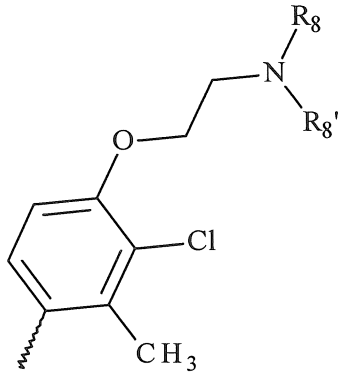
,

trong đó A, R_8 và R_8' như được định nghĩa trong công thức (I).

Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế,



là



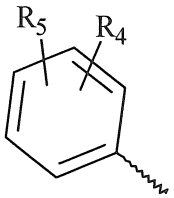
,

trong đó R_8 và R_8' như được định nghĩa trong công thức (I).

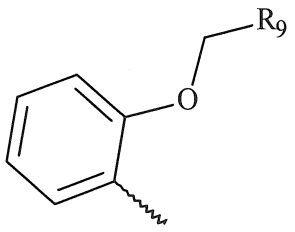
Trong phương án khác của sáng chế, R_4 là nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý hoặc nhóm -O-alkyl(C_1-C_6)-R_9. Thuận lợi, R_4 là nhóm 2,2,2-trifloetoxy, nhóm metoxy, nhóm 2-metoxyetoxy hoặc nhóm -O-alkyl(C_1-C_6)-R_9.

R_5 tốt hơn là nguyên tử hydro.

Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế,



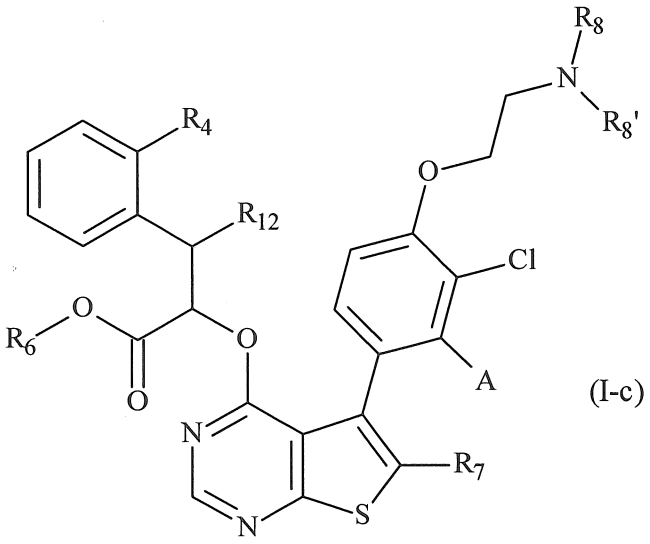
là



,

trong đó R_9 như được xác định trong công thức (I).

Trong một phương án khác của sáng chế, khả năng thuận lợi gồm có hợp chất có công thức (I-c):



(I-c)

trong đó R_4, R_6, R_7, R_8, R_8', R_{12} và A như được định nghĩa trong công thức (I).

Tốt hơn, R_6 là hydro, nhóm (C_1-C_8)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6). Nhóm R_6 được ưu tiên: hydro; metyl; etyl; 2-metoxyetyl; 2,2,2-trifloetyl; tert-butylcarbonyloxymetyl; (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl; 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl; 2-(2-metoxyetoxy)etyl. Thậm chí tốt hơn nữa, R_6 là hydro.

Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, R_7 là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl hoặc heteroaryl. Thuận lợi, R_7 là nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl hoặc heteroaryl. Tốt hơn nữa, R_7 là nhóm prop-1-yn-1-yl, nhóm but-1-yn-1-yl, nhóm phenyl hoặc nhóm furan-2-yl. Trong một phương án được ưu tiên hơn nữa, R_7 là nhóm 4-(benzyloxy)phenyl, nhóm 4-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl, nhóm 4-phenylbut-1-yn-1-yl, nhóm 4-flophenyl hoặc nhóm 5-flofuran-2-yl. Thậm chí được ưu tiên hơn nữa, R_7 là nhóm 4-flophenyl.

Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, R_8 và R_8' độc lập với nhau, là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (R_8, R_8') cùng với nguyên tử

nitơ mang chúng tạo thành một vòng không thơm chứa từ 5 đến 7 cạnh, vòng này ngoài nguyên tử nitơ còn chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu là nguyên tử nitơ được đề cập có thể được thế bởi một nhóm là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Tốt hơn nữa, R_8 và R_8' là nhóm metyl, hoặc (R_8, R_8') tạo thành cùng với nhóm 4-metyl-piperazinyl hoặc nhóm 4-etyl-piperazinyl. Trong một phương án được ưu tiên hơn nữa, (R_8, R_8') tạo thành cùng với 4-metyl-piperazinyl. Trong một phương án được ưu tiên khác, R_8 và R_8' là nhóm metyl.

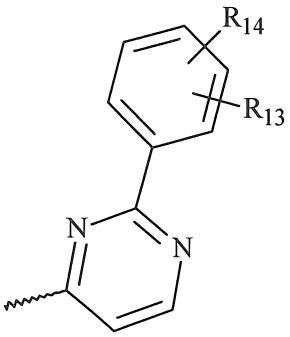
Thuận lợi, R_9 là -Cy_1, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2 hoặc -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2. Cụ thể hơn, R_9 là -Cy_1, -Cy_1-O-CH_2-Cy_2, hoặc -Cy_1-Cy_2.

Tốt hơn, nếu Cy_1 là nhóm heteroaryl, cụ thể, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, nhóm pyrazinyl hoặc nhóm pyridinyl. Tốt hơn nữa, Cy_1 là nhóm pyrimidin-4-yl, nhóm pyrazol-5-yl, nhóm triazol-5-yl, nhóm pyrazin-2-yl hoặc nhóm pyridin-4-yl. Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, Cy_1 là nhóm pyrimidin-4-yl.

Trong một phương án khác của sáng chế, Cy_1 là nhóm heteroaryl được thế bởi nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm -NR'R'', hoặc nhóm (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu là R' và R'' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý.

Tốt hơn, nếu Cy_2 là nhóm phenyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm morpholinyl, nhóm furanyl hoặc nhóm xyclopropyl. Tốt hơn nữa, Cy_2 là nhóm phenyl, nhóm pyridin-2-yl, nhóm pyridin-3-yl, nhóm pyridin-4-yl, nhóm pyrazol-1-yl, nhóm morpholin-4-yl, nhóm furan-2-yl hoặc nhóm xyclopropyl. Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, Cy_2 nhóm phenyl.

Hợp chất khác của sáng chế được ưu tiên đưa ra là các hợp chất trong đó R_9 là -Cy_1-Cy_2 trong đó Cy_1 là nhóm pyrimidinyl và Cy_2 là nhóm phenyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm morpholinyl, nhóm furanyl, hoặc nhóm xyclopropyl. Thậm chí tốt hơn nữa,

R_9 là 

,

trong đó R_{13} và R_{14} độc lập với nhau, là hydro, (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, hydroxy, (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nguyên tử halogen. Các nhóm R_{13} và R_{14} được ưu tiên là: hydro; metyl; etyl; metoxy; etoxy; isopropoxy; metoxyetoxy; flo; hydroxy; triflometyl. Thuận lợi, nếu R_{14} là hydro và R_{13} ở vị trí ortho của nhóm phenyl.

Trong số các hợp chất được ưu tiên của sáng chế có thể đề cập đến:

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl] propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-triflo etoxy)phenyl]propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy) phenyl]propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(triflometyl) pyridin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-etoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(propan-2-yloxy) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(pyridin-2-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyetyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(xyclopropylmetoxy) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,

- Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,
- Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,
- etyl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoat,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-xyclopropyl pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(furan-2-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-propylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-triflo etyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(thiophen-2-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(pyridin-4-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-etoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyetoxy) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyetyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(1H-pyrazol-1-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyridin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic,
- Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-metylpyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,2,2-triflo etoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[(2-metoxyetyl) amino]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metylphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-etoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3,3,3-triflo propoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(metoxymetyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-metylpyridin-3-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,2,2-triflo etoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- etyl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,
- etyl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxy phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,
- 2,2,2-trifloetyl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,

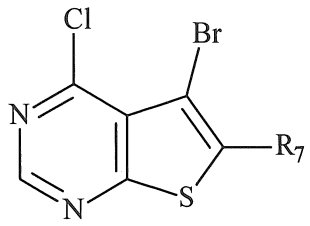
- propan-2-yl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl) etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,
- 2-metoxyetyl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl) etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,
- etyl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(pyridin-3-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(etoxymetyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxy pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic,
- Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-hydroxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(propan-2-yloxy) phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-metoxy etoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-etylphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,5-dimetyl pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(5-metoxy-2-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-etyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{2-brom-3-clo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{2,3-diclo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-[(6-[4-(benzyloxy)phenyl]-(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-[((5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxy phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- metyl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxy phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,
- etyl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy]-2-metyl phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flo phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,
- etyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[5(5Sa)-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat,
- {[(2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxy phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoyl]oxy}metyl 2,2-dimetylpropanoat,
- (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl) propanoat,
- 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl] oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,

- 2-(2-metoxyetoxy)etyl (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl] oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat.

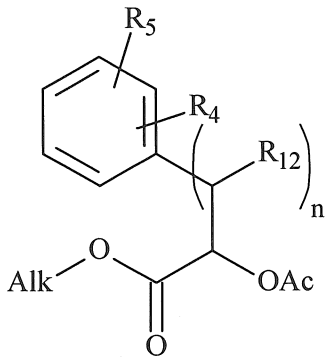
Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), quy trình này được đặc trưng ở chỗ sử dụng hợp chất có công thức (II-a) làm nguyên liệu ban đầu:



(II-a)

trong đó R_7 được xác định như ở công thức (I),

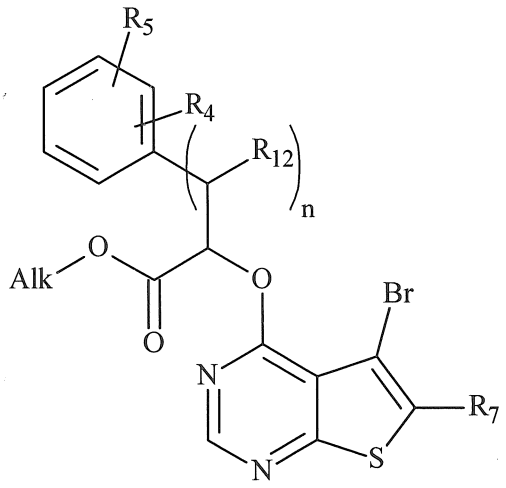
hợp chất có công thức (II-a) được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (III):



(III)

trong đó R_4, R_5, R_{12} và n như được định nghĩa trong công thức (I), và Alk là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

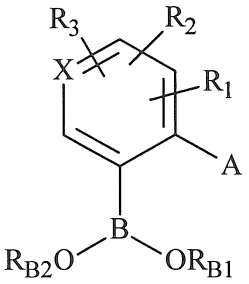
để thu được hợp chất có công thức (IV):



(IV)

trong đó R_4, R_5, R_7, R_{12} và n như được định nghĩa trong công thức (I) và Alk như được định nghĩa ở trên,

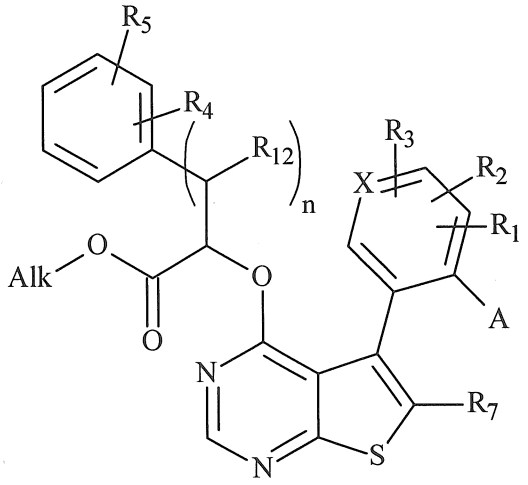
hợp chất có công thức (IV) còn được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (V):



(V)

trong đó R_1, R_2, R_3, X và A như được định nghĩa trong công thức (I), và R_{B1} và R_{B2} là hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B1} và R_{B2} tạo với oxy mang chúng một vòng được metyl hóa tùy ý,

để thu được hợp chất có công thức (VI):



(VI)

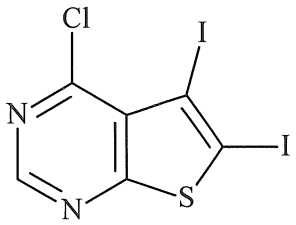
trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_{12}, X, A và n như được định nghĩa trong công thức (I) và Alk như được định nghĩa ở trên,

nhóm chức este Alk-O-C(O)- của hợp chất có công thức (VI) được thủy phân để tạo thành axit carboxylic, axit này có thể tùy ý được phản ứng với rượu có công thức R_6OH trong đó R_6 như được định nghĩa trong công thức (I),

để thu được hợp chất có công thức (I), hợp chất này có thể được tinh chế theo một kỹ thuật tách thông thường, được chuyển hóa, nếu cần, thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ dược dụng và được tách tùy ý thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

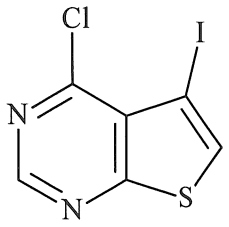
được hiểu là, ở bất cứ thời điểm nào được coi là thích hợp trong quá trình được mô tả ở trên, một số nhóm (hydroxy, amino...) của chất phản ứng ban đầu hoặc chất trunggian của quy trình tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được loại bảo vệ và chức hóa theo các yêu cầu của quy trình tổng hợp.

Trong một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng cách sử dụng quy trình thay thế, quy trình này được đặc trưng ở chỗ sử dụng hợp chất có công thức (II-b) làm nguyên liệu ban đầu:



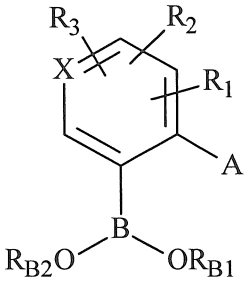
(II-b)

hợp chất có công thức (II-b) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (II-c):



(II-c)

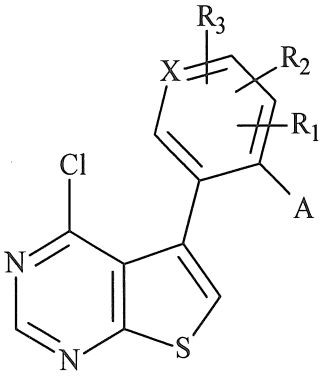
hợp chất có công thức (II-c) được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (V):



(V)

trong đó R_1, R_2, R_3, X và A như được định nghĩa trong công thức (I), và R_{B1} và R_{B2} là hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B1} và R_{B2} tạo với oxy mang chúng một vòng được metyl hóa tùy ý,

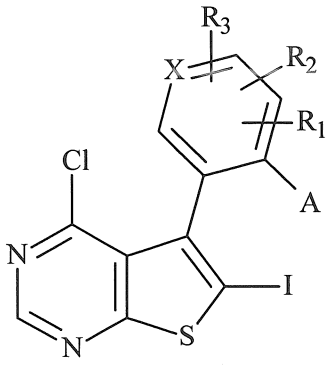
để thu được hợp chất có công thức (VII):



(VII)

trong đó R_1, R_2, R_3, A và X như được định nghĩa trong công thức (I),

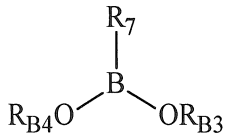
hợp chất có công thức (VII) còn phản ứng với I_2 với sự có mặt của lithi diisopropylamit (bazơ mạnh) để thu được hợp chất có công thức (VIII):



(VIII)

trong đó R_1, R_2, R_3, A và X như được định nghĩa trong công thức (I),

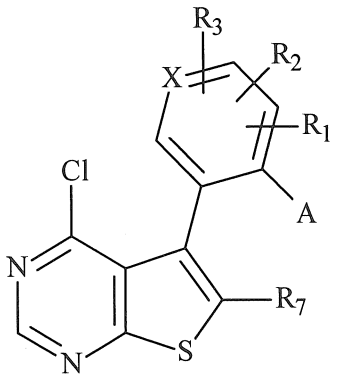
hợp chất có công thức (VIII) còn được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (IX):



(IX)

trong đó R_7 như được định nghĩa trong công thức (I), và R_{B3} và R_{B4} là hydro, (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B3} và R_{B4} tạo với oxy mang chúng một vòng được metyl hóa tùy ý,

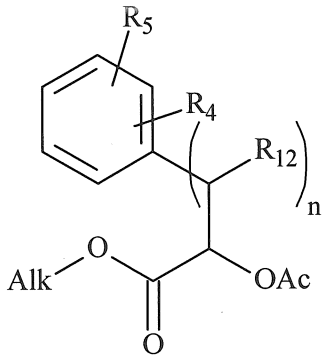
để thu được hợp chất có công thức (X):



(X)

trong đó R_1, R_2, R_3, A, X và R_7 như được định nghĩa trong công thức (I),

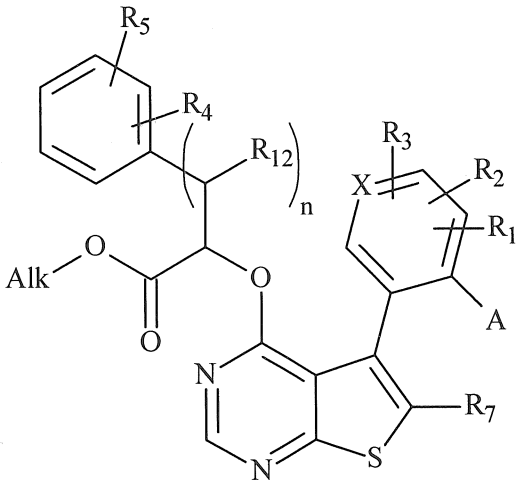
hợp chất có công thức (X) còn được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (III):



(III)

trong đó R_4, R_5, R_{12} và n như được định nghĩa trong công thức (I), và Alk là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

để thu được hợp chất có công thức (VI):



(VI)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_{12}, X, A và n như được định nghĩa trong công thức (I) và Alk như được định nghĩa ở trên,

nhóm chức este của hợp chất có công thức (VI) được thủy phân để tạo thành axit carboxylic, axit này có thể tùy ý được phản ứng với rượu có công thức R_6OH trong đó R_6 như được định nghĩa trong công thức (I),

để thu được hợp chất có công thức (I), hợp chất này có thể được tinh chế theo một kỹ thuật tách thông thường, được chuyển hóa, nếu cần, thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ dược dụng và được tách tùy ý thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

được hiểu là, ở bất cứ thời điểm nào được coi là thích hợp trong quá trình được mô tả ở trên, một số nhóm (hydroxy, amino…) của chất phản ứng ban đầu hoặc chất trunggian của quy trình tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được loại bảo vệ và chức hóa theo các yêu cầu của quy trình tổng hợp.

Các hợp chất có công thức (II-a), (II-b), (III), (V), (IX) và rượu R_6OH hoặc có sẵn thương mại hoặc có thể thu được bởi chuyêngia trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng các phản ứng hóa học thông thường được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Nghiên cứu dược lý các hợp chất của sáng chế cho thấy chúng có các tính chất dẫn đến chết rụng tế bào. Khả năng kích hoạt quá trình chết rụng trong các tế bào ung thư có lợi ích quan trọng về trị liệu trong việc điều trị các bệnh ung thư và các bệnh miễn dịch và tự miễn dịch.

Đặc biệt hơn, các hợp chất theo sáng chế sẽ hữu ích trong việc điều trị các bệnh ung thư kháng hóa chất hoặc kháng phóng xạ.

Trong số các phương pháp dự tính điều trị bệnh ung thư, có thể kể đến mà không bao gồm giới hạn bất kỳ, phương pháp điều trị bệnh ung thư bàng quang, não, vú và tử cung, ung thư bạch cầu dạng bạch huyết mãn tính, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản và gan, ung thu bạch cầu nguyên bào lympho, bệnh bạch cầu myeloid cấp tính, u lympho, u ác tính, các bệnh về máu ác tính, u tủy, ung thư buồng trứng, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư phổi tế bào nhỏ.

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

Trong số các dược phẩm theo sáng chế có thể kể đến cụ thể hơn là các dược phẩm thích hợp dùng đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường mũi, dưới da hoặc xuyên qua da, đường trực tràng, ngậm, qua mắt hoặc qua đường hô hấp, đặc biệt là các viên nén hoặc viên bao đường, viên nén ngậm dưới lưỡi, gói, gói nhỏ, viên nang, viên glossette, viên ngậm, viên thuốc đạn, kem, thuốc mỡ, gel bôi trên da, và các ống thuốc có thể uống được hoặc tiêm được.

Liều dùng thay đổi theo giới tính, tuổi tác và thể trọng của bệnh nhân, theo đường dùng thuốc, bản chất của chỉ dẫn điều trị, hoặc các phương pháp điều trị kết hợp bất kỳ, và nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 1g mỗi 24 giờ theo một hoặc nhiều lần dùng thuốc.

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với một tác nhân chống ung thư được chọn từ các tác nhân gây độc gen, chất độc gián phân, chất chống chuyển hóa, chất ức chế proteasome, chất ức chế kinaza và các kháng thể, và sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa loại hỗn hợp này và sử dụng chúng trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Thuận lợi, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với chất ức chế EGFR, và dược phẩm chứa loại hỗn hợp này.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với chất ức chế mTOR/PI3K, và dược phẩm chứa loại hỗn hợp này.

Trong một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với chất ức chế MEK, và dược phẩm chứa loại hỗn hợp này.

Tốt hơn, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với chất ức chế HER2,và dược phẩm chứa loại hỗn hợp này.

Thuận lợi, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với chất ức chế RAF, và dược phẩm chứa loại hỗn hợp này.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với chất ức chế EGFR/HER2, và dược phẩm chứa loại hỗn hợp này.

Trong một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với taxan, và dược phẩm chứa loại hỗn hợp này.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với chất ức chế proteasome, chất điều biến miễn dịch hoặc hoặc tác nhân alkyl hóa, và dược phẩm chứa loại hỗn hợp này.

Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) với tác nhân chống ung thư có thể được cho dùng đồng thời hoặc theo tuần tự. Đường dùng tốt hơn là theo đường miệng, và dược phẩm tương ứng cho phép giải phóng tức thì hoặc giải phóng chậm các thành phần hoạt chất. Các hợp chất của hỗn hợp tuy nhiên có thể được cho dùng ở dạng hai dược phẩm riêng biệt, mỗi dược phẩm chứa một trong các thành phần hoạt chất, hoặc ở dạng dược phẩm duy nhất, trong đó các thành phần hoạt chất được trộn lẫn.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với phương pháp điều trị bằng tia X trong điều trị bệnh ung thư.

Cuối cùng, các hợp chất của sáng chế có thể được liên kết với các kháng thể đơn dòng hoặc các mảnh của nó hoặc liên kết với các protein giàn giáo có thể có hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng.

Các mảnh kháng thể có thể được hiểu là các mảnh loại Fv, scFv, Fab, F(ab')2, F(ab'), scFv-Fc hoặc các diabodies, chúng thường có đặc trưng liên kết tương tự như kháng thể mà chúng bắt nguồn từ đó. Theo sáng chế, các mảnh kháng thể của sáng chế có thể thu được bắt đầu từ các kháng thể bằng các phương pháp như là tiêu hóa bởi các enzym, chẳng hạn như pepsin hoặc papain, và/hoặc bằng cách phân cắt các cầu disulfit bằng cách khử hóa học. Theo cách khác, các mảnh kháng thể trong sáng chế có thể thu được bằng các kỹ thuật tái tổ hợp di truyền tương tự như được biết đến bởi những chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc nếu không bằng cách tổng hợp peptit theo phương pháp, ví dụ, tổng hợp peptit tự động chẳng hạn như những phương pháp tổng hợp được cung cấp bởi công ty Applied Biosystems, vv...

Các protein giàn giáo có thể có hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng được hiểu theo nghĩa là một protein có chứa hoặc không chứa một nếp globulin miễn dịch và tạo ra khả năng liên kết tương tự như một kháng thể đơn dòng. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật biết làm thế nào để chọn lựa giàn giáo protein. Cụ thể hơn, người ta biết rằng, để được lựa chọn, một giàn giáo như vậy phải hiển thị một số tính năng như sau (Skerra A., J.mol. Recogn., 13, 2000, 167-187): bảo tồn tốt phát sinh

loài, cấu trúc chắc chắn với sự tổ chức phân tử ba chiều nổi tiếng (chẳng hạn, ví dụ, tinh thể học hoặc NMR), kích thước nhỏ, không có hoặc chỉ có mức độ biến đổi hậu tịnh tiến thấp, dễ sản xuất, nhanh và sàng lọc. Giàn giáo protein như vậy có thể là, mà không bao gồm giới hạn, một cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có fibronectin và ưu tiên là loại fibronectin 10 vùng III (FNfn10), lipocalin, anticalin (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75), protein Z dẫn xuất từ vùng B của protein A gây nên do khuẩn tụ cầu, thioredoxin A hoặc protein bất kỳ với vùng lặp lại như là "lặp lại ankyrin " (Kohl et al., PNAS, 2003, vol.100, No.4, 1700-1705), "lặp lại armadillo ", "lặp lạigiàu leucine " hoặc "lặp lại tetratricopeptit ". Cũng có thể kể đến giàn giáo dẫn xuất từ các chất độc (ví dụ, các chất độc từ bọ cạp, côn trùng, cây trồng hoặc động vật thân mềm) hoặc các chất ức chế protein nitric oxit synthaza thuộc tế bào thần kinh (Protein inhibitor of neuronal nitric oxit synthase - PIN).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các sản phẩm điều chế và ví dụ sau đây minh họa cho sáng chế mà không giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Quy trình chung

Tất cả các hợp chất từ nguồn thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế thêm nữa. Các dung môi khan thu được từ nguồn thương mại và được sử dụng mà không cần sấy khô thêm.

Sắc ký cột nhanh được thực hiện trên ISCO CombiFlash Rf 200i với các ống silica-gel được đóng gói trước (RediSep®Rfgold High Pertrongmance).

Sắc ký lớp mỏng được tiến hành với các đĩa 5 x 10 cm được bao phủ bằng Merck Type 60 F254 silica-gel.

Gia nhiệt bằng lò vi sóng được thực hiện trong thiết bị Anton Parr MonoWave hoặc CEM Discover®.

Tinh chế bằng HPLC được thực hiện trên hệ thống Sắc ký lỏng Armen Spot với cột gemini-NX® 10 µM C18, 250 mm × 50 mm i.d. chạy với tốc độ dòng chảy 118mL min^{-1} với máy dò mảng đi ốt UV (210 – 400 nm) sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và MeCN làm dung dịch rửa giải trừ khi có chỉ định khác.

Phân tích LC-MS: Các hợp chất của sáng chế được đặc trưng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao – phổ khối lượng (HPLC-MS) trên thiết bị Agilent HP1200 với LC/MS bốn cực Agilent 6140, hoạt động theo phương thức ion hóa tia điện ion âm hoặc dương. Phạm vi quét trọng lượng phân tử là từ 100 đến 1350. Máy dò UV song song được hoạt động ở 210 nm và 254 nm. Các mẫu được cung cấp ở dạng dung dịch 1mM trong ACN, hoặc trong THF/H_2O (1:1) với sự tiêm vòng lặp 5µL. Các phân tích LCMS được thực hiện trên hai thiết bị, một thiết bị được hoạt động với dung dịch rửa giải bazơ, và thiết bị kia với dung dịch rửa giải axit.

LCMS với dung dịch rửa giải bazơ: gemini-NX, µm, cột C18, 50 mm × 3.00 mm i.d. ở 23°C, tốc độ dòng chảy 1mL min^{-1} sử dụng amoni bicarbonat 5mM (Dung môi A) và axetonitril (Dung môi B) với gradient bắt đầu từ 100% Dung môi A và kết thúc ở 100% Dung môi B qua những khoảng thời gian khác nhau/nhất định.

LCMS với dung dịch rửa giải axit: ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1,8µm, cột 50 mm × 4.6 mm i.d. ở 40°C, tốc độ dòng chảy 1mL min^{-1} sử dụng axit trongmic trong nước 0.02% v/v (Dung môi A) và axit trongmic trong axetonitril 0.02% v/v (Dung môi B) với gradient bắt đầu từ 100% Dung môi A và kết thúc ở 100% Dung môi B qua những khoảng thời gian khác nhau/nhất định.

Các phép đo ^{1}H-NMR được thực hiện trên máy quang phổ Bruker Avance III 500 MHz và Bruker Avance III 400 MHz, sử dụng DMSO-d_6 hoặc $CDCl_3$ làm dung môi. Dữ liệu ^{1}H NMR ở dạng các giá trị delta, nêu ở dạng phần triệu (ppm), sử dụng

các đỉnh dư của dung môi (2,50ppm đối với DMSO-d_6 và 7,26ppm đối với $CDCl_3$) làm chuẩn nội. Các biểu đồ chia tách được kỹ hiệu là: s (vạch đơn - singlet), d (vạch đôi - doublet), t (vạch ba - triplet), q (vạch bốn - quartet), quint (vạch năm - quintet), m (nhiều vạch - multiplet), br s (vạch đơn rộng - broad singlet), dd (vạch đôi của vạch đôi - doublet of doublets), td (vạch ba của vạch đôi - triplet of doublets), dt (vạch đôi của vạch ba - doublet of triplets), ddd (vạch đôi của vạch đôi của vạch đôi - doublet of doublet of doublets).

Sắc ký khí và khối phổ độ phân giải thấp kết hợp được thực hiện trên máy sắc ký khí Agilent 6850 và máy khổ khối lượng Agilent 5975C sử dụng cột 15m × 0,25mm với lớp phủ HP-5MS 0.25µm và heli làm khí mang. Nguồn ion: EI^+, 70 eV, 230°C, tứ cực: 150°C, giao diện: 300°C.

HRMS được xác định trên thiết bị Shimadzu IT-TOF, nhiệt độ nguồn ion 200°C, điện thế ion hóa ESI +/-,: (+-)4.5 kV. Độ phân giải phổ khối tối thiểu. 10000.

Các phép phân tích nguyên tố được thực hiện trên máy phân tích nguyên tố Thermo Flash EA 1112.

Danh sách các ký hiệu viết tắt

Viết tắt	Tên
2-Me-THF	2-metyl-tetrahydrofuran
Ac	axetyl
Ad	adamantyl
AIBN	2-[(1-xyano-1-metyl-etyl)azo]-2-metyl-propanenitril
AtaPhos	bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin) diclopalladi (II)
CuTC	đồng(I) thiophen-2-carboxylat
DAST	dietylaminosulfur triflorua
dba	dibenzylideneaxeton

DCM	metylen clorua
Dess-Martin periodinan	1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziotxol-3-(1H)-on
DIPA	diisopropylamin
DIPEA	diisopropyletylamin
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	dimetylformamit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen
eq.	Equivalent (đương lượng)
Et	etyl
HMDS	hexametyldisilazan
^{i}Pr	isopropyl
LDA	lithi diisopropylamit
Me	metyl
MeCN	axetonitril
NBS	N-bromsucxinimit
^{n}Bu	n-butyl
NCS	N-closucxinimit
Ph	phenyl
PyBOP	benzotriazol-1-yloxy(tripyrrolidin-1-yl)phosphonium hexaflophosphat
rt	room temperature (nhiệt độ phòng)
Selectfluor	1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloborat)
SPhos	2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl
TBAF	tetrabutyl amoni florua
TBAOH	tetrabutyl amoni hydroxyt
^{t}Bu	tert-butyl
tBuXPhos	2-di(tert-butylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran

TIPSCl triisopropylsilyl clorua

Sản phẩm điều chế 1a: 5-Brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin

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

Bình đáy tròn 2L được trang bị con khuấy cơ học, nhiệt kế và bình ngưng hồi lưu được nạp 433mL dung dịch axit axetic, 13mL axit sulfuric và 87mL nước. 69,3g 3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (0,46mol), 51.9g axit periodic (0,23mol) và 104g iot (0,41mol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Huyền phù tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc, được rửa bằng hỗn hợp axit axetic và nước (5:1) và sau đó bằng dietyl ete. Chất rắn kết tinh màu be thu được được sấy khô trong không khí.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 12,57 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

Bước B: 4-Clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin

Bình đáy tròn 1L được trang bị con khuấy cơ học, nhiệt kế và bình ngưng hồi lưu và ống $CaCl_2$ được nạp 113mL phospho oxyclorua và 35mL N,N-dimetylanilin (0,29mol). 75,54g 6-iot-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (0,27mol) được bổ sung vào hỗn hợp theo từng phần trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 105°C trong 1 giờ. Huyền phù thu được được làm lạnh đến 10°C, được lọc và được rửa bằng hexan. Sản phẩm thô được thêm vào nước đá và được khuấy trong 10 phút, được lọc, được rửa bằng nước lạnh, dietyl ete và được sấy khô trong không khí. Thu được chất rắn kết tinh màu be.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

Bước C: 5-Brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin

Bình đáy tròn 2L được trang bị con khuấy cơ học, nhiệt kế và máy sục khí được nạp 600mL axetonitril. 84,9g 4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (0,29mol), 50,9g NBS (0,29mol) và 8,5mL phức dietyl ete axit tetrafloboric được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trng 16 giờ. Còn 22,9g (0,12mol) NBS nữa được bổ sung vào hỗn hợp theo ba phần. Sau khi làm lạnh huyền phù đến 0°C và khuấy trong 1

giờ nữa, kết tủa được lọc ra, được rửa bằng axetonitril và được sấy khô trong không khí. Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn kết tinh màu be.
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,88 (s, 1H).

Sản phẩm điều chế 1b: 4-Clo-5,6-diiot-thieno[2,3-d]pyrimidin

Bước A: 5,6-Diiot-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
Bổ sung 203g iot (799mmol) vào huyền phù được khuấy chứa 61,3g 3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (396mmol), 92.4g axit periodic (405mmol), 1L axit axetic, 200mL nước và 6mL axit sulfuric đặc. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 110°C và được khuấy trong 3 giờ. Huyền phù được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó 940mL dietyl ete được bổ sung và được khuấy thêm ở 10°C trong 30 phút. Chất kết tủa được lọc rửa bằng hỗn hợp 2:1 của dietyl ete và etanol (100mL), cuối cùng bằng dietyl ete (3 x 250mL) và được sấy khô trong không khí để thu được sản phẩm ở dạng bột màu nâu vàng.

Bước B: 4-Clo-5,6-diiot-thieno[2,3-d]pyrimidin
Bổ sung 64mL N,N-dimetylanilin vào huyền phù được khuấy chứa 180g 5,6-diiot-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (445mmol) trong 2,5 L phospho oxyclorua. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 105°C và được khuấy trong 1,5 giờ. Huyền phù thu được được làm nguội đến nhiệt độ phòng và 1.5L hexan được bổ sung và hỗn hợp được khuấy thêm trong 20 phút. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng hexan (3 x 500mL) và nước (3 x 100mL) sau đó được sấy khô trong không khí để thu được sản phẩm ở dạng chất rắn kết tinh màu xám.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,88 (s, 1H).

Sản phẩm điều chế 1c: 4-Clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin

52,8g 4-clo-5,6-diiot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1b) (125mmol) được hòa tan trong 400mL THF tuyệt đối và được làm lạnh đến 0°C. 100mL ^{t}BuMgCl (200mmol, 2M trong dietyl ete) được thêm vào trong 15 phút. 50mL nước được bổ

sung sau đó dung dịch được gạn và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được rung siêu âm trong hỗn hợp axetonitril và nước (3:1) và sau đó được thu hồi bằng cách lọc.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,95 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Sản phẩm điều chế 1d: 4-Clo-6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin

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

Hỗn hợp chứa 701g este etyl của axit 2-amino-5-etyl-thiophen-3-carboxylic (3,52mol) và 2200mL formamit được gia nhiệt đến 200°C và các dung môi có nhiệt độ sôi thấp hơn được chưng cất ra. Sau 2 giờ 250mL formamit nữa được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ nữa, sau đó ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được rót vào 7,5 L nước và chất kết tủa được lọc, được rửa với 1,5L toluen và 3L nước sau đó được sấy khô trong không khí để thu được sản phẩm ở dạng chất rắn kết tinh màu nâu.

Bước B: 6-Etyl-5-iot-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

Hỗn hợp chứa 301g 6-etyl-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, 847g iodin, 1040g bạc sulfat và 1.7L etanol được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Chất kết tủa tạo thành được lọc và được rửa bằng etanol (3 x 400mL). Sản phẩm được tách rửa ra khỏi bánh lọc bằng quy trình sau: bánh lọc được khuấy với 800mL N,N-dimetylformamit ở 50°C trong 1 giờ sau đó huyền phù được lọc. Trình tự này được lặp lại 6 lần. Lớp hữu cơ gom lại được làm bay hơi đến khô để tạo ra sản phẩm ở dạng chất rắn kết tinh màu nâu vàng.

Bước C: 4-Clo-6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin

Hỗn hợp được khuấy chứa 880mL phospho oxyclorua và 102mL N,N-dimetylanilin được gia nhiệt đến 95°C và 220g 6-etyl-5-iot-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (0,719mol) được bổ sung nhanh ở cùng nhiệt độ và sau đó được khuấy trong 15 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 80°C và được rót vào hỗn hợp khuấy chứa nước (1L), đá nghiền nhỏ (2kg) và DCM (700mL). Hỗn hợp tạo thành được

khuấy trong 30 phút nữa trong khi nhiệt độ được giữ dưới 20°C. Các pha được tách ra, lớp vô cơ được chiết bằng DCM (100mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100mL). Lớp hữu cơ gom lại được sấy khô bằng $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm ở dạng chất rắn kết tinh màu nâu vàng.
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,79 (s, 1H), 3,02 (q, 2H), 1,39 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 1e: 6-Brom-4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin

Bước A: 6-Brom-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
Hỗn hợp chứa 60,1g 3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (0,395mol), 605mL axit axetic và 24mL brom (0,468mol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi bằng LCMS. Một lượng brom nữa được bổ sung theo ba phần (12mL, 5mL, 10mL) cho đến khi sự chuyển hóa vượt quá 95%. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng axit axetic (3x50mL), dietyl ete (3x100mL) và sau đó được sấy khô trong không khí để tạo ra sản phẩm ở dạng bột màu nâu vàng.

Bước B: 6-Brom-5-iot-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
1L axit sulfuric đặc được làm lạnh bằng chậu nước đá và 72,0g kali iodua (0,434mol) được bổ sung thành từng phần trong 15 phút và sau đó 32,4g natri periodat (0,151mol) trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút sau đó 80,0g 6-brom-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (0,46mol) được bổ sung vào hỗn hợp theo từng phần trong 30 phút trong khi nhiệt độ bên trong được giữ ở khoảng -21°C và -19°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -20°C trong 1,5 giờ. Đá (3kg) được thêm vào huyền phù sau đó chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (3x500mL), cuối cùng bằng dietyl ete (3x200mL) và được sấy khô trong không khí để tạo ra sản phẩm ở dạng chất rắn kết tinh màu nâu vàng.

Bước C: 6-Brom-4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin
Bổ sung 41mL N,N-dimetylanilin vào huyền phù được khuấy chứa 116g 6-brom-5-iot-3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on (0,324mol) trong 910mL phospho oxyclorua. Hỗn hợp phản ứng được khuấy được gia nhiệt đến 100°C trong 1,5 giờ. Huyền phù tạo

thành được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hexan (1100mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút nữa. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan (3x500mL), nước (3x100mL) và diisopropyl ete (2x200mL), cuối cùng được sấy khô trong không khí để tạo ra sản phẩm điều chế 1e ở dạng bột màu xanh lá cây bóng.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.95 (s, 1H)

Sản phẩm điều chế 2a: 5-Brom-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

75,08g 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a) (200mmol), 53,63g 2-(4-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (240mmol), 130g xesi carbonat (400mmol), 2,245g $Pd(OAc)_2$ (10mmol) và 8,50g ^{t}BuX-Phos (20mmol) được nạp trong một bình 2L. 600mL THF và 200mL nước được thêm vào, và sau đó được khuấy qua đêm ở 70°C dưới không khí argon. THF được làm bay hơi, và sau đó sản phẩm được thu hồi bằng cách lọc. Sản phẩm thô được rung siêu âm trong 250mL axetonitril và được lọc lại một lần nữa. Sau đó sản phẩm điều chế 2a được kết tinh ra khỏi EtOH/THF (2:1).
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,02 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H).

Sản phẩm điều chế 2b: 5-Brom-4-clo-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

112,6g (300mmol) 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a), 254,4g (1200mmol) 2-(5-flo-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, 195,5g (600mmol) xesi carbonat, 3,36g (15mmol) $Pd(OAc)_2$, 12,74g (30mmol) ^{t}BuX-Phos được nạp vào mọt bình 2L. 1000mL THF và 400mL nước được bổ sung, và sau đó được khuấy qua đêm 70°C dưới không khí argon. THF được làm bay hơi, và sau đó sản phẩm được thu hồi bằng cách lọc. Sản phẩm thô được hòa tan trong THF, và sau đó xelit được bổ sung và các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn rắn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng heptan/EtOAc làm dung dịch rửa giải.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,95 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 6,23 (dd, 1H).

Sản phẩm điều chế 2c: 5-Brom-4-clo-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

112,6g 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a) (300mmol), 93,14g 2-(2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (480mmol), 215,0g xesi carbonat (660mmol), 3,367g $Pd(OAc)_2$ (15mmol) và 12,74g ^tBuX-Phos (20mmol) được nạp vào một bình 2L. 1000mL THF và 300mL nước được bổ sung, và sau đó được khuấy trong 7 giờ ở 70°C dưới không khí argon. THF được làm bay hơi, và sau đó sản phẩm được thu hồi bằng cách lọc. Sản phẩm thô được rung siêu âm trong 250mL axetonitril và được lọc lại một lần nữa. Sau đó sản phẩm điều chế 2c được kết tinh ra khỏi EtOH/THF (2:1).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,96 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H).

Sản phẩm điều chế 2d: 5-Brom-4-clo-6-(5-clo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

33,29g 5-brom-4-clo-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2c) (105,7mmol) và 16,90g NCS (126,6mmol) được nạp vào bình 1L. 400mL THF và 20mL TFA được bổ sung, và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Pha hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và và được cô cạn để tạo ra sản phẩm điều chế 2d.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,84 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,45 (d, 1H).

Sản phẩm điều chế 2e: 5-Brom-4-clo-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d] pyrimidin

15,01g 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a) (40mmol), 12,10g 2-(4-flo-3-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (44mmol), 32,58g xesi carbonat (100mmol), 1,463g $Pd(dppf)Cl_2$ (2mmol) được nạp vào bình 1L. 150mL THF và 150mL nước được bổ sung, và sau đó được khuấy qua đêm ở 70°C dưới không khí argon. Nước muối được thêm vào hỗn hợp phản ứng và độ pH được

đưa đến 6 bằng HCl 2M, và sau đó được chiết bằng DCM. Các chất dễ bay hơi từ pha hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng heptan/DCM làm dung dịch rửa giải.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,94 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 2f: 4-Clo-5-iot-6-(prop-1-ynyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin

42,24g 4-clo-5,6-diiot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1b) (100mmol), 3,509g $Pd(PPh_3)_2Cl$ (5mmol) và 1,904g CuI (10mmol) được hòa tan trong 400mL DIPA, sau đó propyn được sục khí quá hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn, các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng heptan/EtOAc làm dung dịch rửa giải.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,92 (s, 1H), 2,25 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 2g: 5-Brom-4-clo-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

9,39g 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a) (25mmol), 9,00g 2-(3,4-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (37,5mmol), 16,29g xesi carbonat (50mmol), 912mg $Pd(dppf)Cl_2$ (1,25mmol) được nạp vào bình 250mL. 100mL THF và 50mL nước được bổ sung, và sau đó được khuấy trong 2 giờ ở 70°C dưới không khí argon. THF được làm bay hơi, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,06 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H).

Sản phẩm điều chế 2h: 5-Brom-4-clo-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

9,39g 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a) (25mmol), 9,00g 2-(2,3-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (37,5mmol), 16,29g xesi carbonat (50mmol), 912mg $Pd(dppf)Cl_2$ (1,25mmol) được nạp vào bình 250mL. 100mL THF và 50mL nước được bổ sung, và sau đó được khuấy trong 2 giờ ở 70°C dưới không khí argon. THF được làm bay hơi, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 2h.
HRMS được tính toán đối với $C_{12}H_4BrClF_2N_2S$: 359,8935, thực nghiệm: 360,9013 (M+H).

Sản phẩm điều chế 2i: 5-Brom-4-clo-6-[4-(metoxymetoxy)phenyl]thieno[2,3-d] pyrimidin

15,904g (42,4mmol) 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a), 16,784g (63,5mmol) 2-(4-metoxymetoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan, 1,798g (4,2mmol) $^tBuXPhos$, 473mg (2,1mmol) $Pd(OAc)_2$ và 41,365g (127mmol) Cs_2CO_3 được hòa tan trong 200mL THF và 200mL H_2O. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C dưới khí N_2 cho đến khi không quan sát được sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối, pH được đưa đến 7 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 2i.
MS: (M+H) = 385,0, 387,0.

Trừ khi có chỉ định khác, hầu hết các hợp chất của sản phẩm điều chế 3aa đến 3br thu được bằng cách sử dụng quy trình chung 3A, 3B hoặc 3C được mô tả dưới đây.

Quy trình chung 3A:

Bước A:

1,0 eq. etyl (2R)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3aa-(R)), 2,0 eq.r thích hợp và 2,0 eq. triphenylphosphin được hòa tan trong toluen khô (0,2M đối với phenol), sau đó 2,0 eq. di-tert-butyl azodicarboxylat được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ. Sau khi đạt đến độ chuyển hóa thích hợp các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan/EtOAc làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong etanol (0,5 M đối với sản phẩm ở Bước A) sau đó dung dịch natri etoxit solution (1,0 M trong etanol) được bổ sung (2-5 mol%). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng. Dung dịch natri etoxit bổ sung được thêm vào nếu sự chuyển hóa chưa hoàn toàn. Hỗn hợp được cô cạn đến thể tích một nửa, sau đó nước và nước muối được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan/EtOAc làm dung dịch rửa giải hoặc các dung môi khác, nếu được chỉ định.

Quy trình chung 3B: (Tetrahedron Lett. 1994, 35, 5205-5208.)

Bước A:

Hỗn hợp được khuấy chứa 1,0 eq. carbaldehyt thích hợp và 1,25 eq. etyl cloaxetat trong THF (1,0M đối với carbaldehyt) ở -78°C được bổ sung từng giọt dung dịch 1,25 eq. natri bis(trimetylsilyl-amit) (1,0M trong THF). Sau đó nhiệt độ được phép đưa lên nhiệt độ phòng. Khi phản ứng đạt đến độ chuyển hóa thích hợp thành oxiran, hỗn hợp được đạp tắt bằng NH_4Cl bão hòa, các lớp được tách ra, lớp nước được chiết bằng Et_2O, lớp hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 được lọc và được cô cạn.

Bước B:

Oxiran thô được hòa tan trong THF hoặc EtOAc (1,0M) và được chuyển đến một bình hydro hóa, 5mol% $Pd(OH)_2$ được bổ sung và hỗn hợp được hydro hóa ở áp suất hydro 3-4,5 bars. Trong trường hợp sự chuyển hóa axit axetic băng thấp và $Pd(OH)_2$ được bổ

sung vào hỗn hợp và sự hydro hóa được tiếp tục. Khi xảy ra sự khử thích hợp, hỗn hợp được lọc nhờ một phễu lọc xelit, nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan/EtOAc làm dung dịch rửa giải (hoặc các dung môi khác, nếu được chỉ định).

Quy trình chung 3C:

Bước A:

Hỗn hợp được khuấy chứa nước/tert-butanol (1:1, 0,2M đối với dẫn xuất xinnamat), 1,0 eq. metan sulfonamit được bổ sung 1g/mmol AD-mix-α và 1,0 eq. dẫn xuất xinnamat ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát được sự chuyển hóa nữa, và sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến 0-5°C và 2,5 eq. natri metabisulfit được bổ sung theo từng phần nhỏ, sau đó tiếp tục khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM/metanol làm dung dịch rửa giải để thu được hợp chất dihydroxy thích hợp.

Bước B:

Dung dịch chứa hợp chất dihydroxy trong diclometan/ anhydrit trifloaxetic (4:1, 0,25M) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong metanol (~ 0,25 M), 5mol% Pd/C (10 m/m%) được thêm vào, và sau đó hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng dưới áp suất hydro không khí. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc xelit và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng hexan/cloroform làm dung dịch rửa giải hoặc các dung môi khác, nếu được chỉ định.

Sản phẩm điều chế 3aa-(rac): Etyl 2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Bước A: [2-(Brommetyl)phenyl]axetat

60,07g 2-metylphenyl axetat (400mmol) và 106,8g NBS (600mmol) được nạp vào bình 1L. 500mL xyclohexan được bổ sung, và sau đó 3,284g AIBN (20mmol) được bổ sung trong 30 phút cùng với khuấy mạnh. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng xyclohexan. Dung dịch mẹ được cô cạn dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô được sử dụng trong Bước B mà không cần tinh chế thêm nữa.

Bước B: Etyl 2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

23,10g LiCl khan (545mmol) và 65,36g $ZnCl_2$ khan (479,6mmol) được nạp vào một bình 2L, sau đó được sấy khô 160°C dưới áp suất 0.1 Hgmm trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng dưới không khí argon, 26,49g Magie chuyển hóa (1090mmol) và 1L THF khô được làm lạnh trước (0°C) được bổ sung. Hỗn hợp tạo thành được nhúng vào chậu nước đá, và sau đó được khuấy trong 30 phút.

100g [2-(brommetyl)phenyl] axetat – sản phẩm thô từ Bước A- (~ 436mmol) được hòa tan trong 120mL THF khô và được bổ sung vào các pha vô cơ được làm lạnh trước trong 15 phút. Sau khi bổ sung chất phản ứng, hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 45 phút trong khi giữ nhiệt độ ở khoảng 0-5°C. Bổ sung 64,82mL etyl 2-oxoaxetat (654mmol, 50% trong toluen) vào hỗn hợp trong 5 phút và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 phút nữa.

Các phần vô cơ được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp bằng cách lọc, và sau đó 500mL MeOH được thêm vào phần nước lọc. Hỗn hợp được khuấy cho đến khi sự di trú nhóm axetyl nội phân tử từ phenolic oxy đến alkyl oxy được hoàn thành. 30mL axit axetic được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Bổ sung 350mL nước vào phần còn lại và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và bằng nước muối, và sau đó được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Bổ sung 100mL hexan vào phần còn lại và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Các tinh thể màu trắng tạo thành được thu hồi bằng cách lọc và được rửa bằng hexan để tạo ra sản phẩm điều chế 3aa-(rac).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,09 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3aa-(S): Etyl (2S)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat
và
Sản phẩm điều chế 3aa-(R): Etyl (2R)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat
Các đồng phân đối ảnh của sản phẩm điều chế 3aa-(rac) được tách bằng sắc ký tách đồng phân quang học. Cột: OD; Dung dịch rửa giải: heptan/EtOH; chất đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3aa-(S) với 99,8% ee và chất đồng phân đối ảnh rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3aa-(R) với 99,9% ee.

Sản phẩm điều chế 3ab-(R): Etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl) propanoat

Bước A: Etyl (2R)-2-axetoxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat
103,3g etyl (2R)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3aa-(R)) (409mmol) được hòa tan trong 280mL 3,4-dihydro-2H-pyran. 300mg axit para-toluensulfonic monohydrat được bổ sung và hỗn hợp được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng 1L etyl axetat, được rửa bằng 200mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, sau đó với 200mL nước. Các lớp hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn. Sau đó nó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan/EtOAc.

Bước B: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat
137,57g etyl (2R)-2-axetoxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (409mmol) được hòa tan trong 600mL etanol, sau đó 20mL dung dịch natri etoxit (1,0M trong etanol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn đến một nửa thể tích, sau đó 300mL nước và 300mL nước muối được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Pha

hữu cơ gom lại được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và được cô cạn. Độ tinh khiết quang học của nguyên liệu ban đầu được bảo toàn.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 1:1 hỗn hợp các đồng phân không đối quang) δ 7,16 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 5,51/5,47 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,04/4,02 (q, 2H), 3,73/3,56 (m, 2H), 3,06/3,04/2,74/2,71 (dd, 2H), 1,95/1,64 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,65/1,50 (m, 2H), 1,12/1,10 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3ab-(S): Etyl (2S)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl) propanoat

Bước A: Etyl (2S)-2-axetoxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

103,3g etyl (2S)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3aa-(S)) (409mmol) được hòa tan trong 280mL 3,4-dihydro-2H-pyran. 300mg axit para-toluensulfonic monohydrat được bổ sung và hỗn hợp được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng 1L etyl axetat, được rửa bằng 200mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, sau đó bằng 200mL nước. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn. Sau đó pha hữu cơ được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan/EtOAc.

Bước B: Etyl (2S)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

137,57g etyl (2S)-2-axetoxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (409mmol) được hòa tan trong 600mL etanol, sau đó 20mL dung dịch natri etoxit (1.0M trong etanol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn đến một nửa thể tích, sau đó 300mL nước và 300mL nước muối được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và được cô cạn. Độ tinh khiết quang học của nguyên liệu ban đầu được bảo toàn.

HRMS được tính toán đối với $C_{16}H_{22}O_5$: 294,1467, thực nghiệm: 317,1349 và 317,1343 (M+Na).

Sản phẩm điều chế 3ac: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoat

Sản phẩm điều chế 3ac thu được bằng cách sử dụng quy trình chung 3A và pyrazin-2-ylmetanol làm rượu thích hợp. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng DCM/metanol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,) δ 8,88 (s, 1H), 8,64 (dd, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,27 (dd, 2H), 4,29 (dq, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H), 1,08 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3ad: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

và

Sản phẩm điều chế 3bi: Etyl (2S)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung 3B và 2-metoxy-benzaldehyt làm carbaldehyt thích hợp, este latic thu được ở dạng raxemic.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (dt, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 5,26 (dd, 1H), 4,14 (dq, 2H), 3,24 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

Các đồng phân đối ảnh được tách bằng sắc ký tách đồng phân quang học; Cột: AD, Dung dịch rửa giải: 2-PrOH; chất đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3ad với 99,8% ee và chất đồng phân đối ảnh rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3bi với 97,8% ee.

Sản phẩm điều chế 3ae: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy]phenyl] propanoat

Sản phẩm điều chế 3ae thu được bằng cách Sử dụng quy trình chung 3A và (4-metoxyphenyl)metanol làm rượu thích hợp.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, 2H), 7,21 (dt, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,92-6,88 (m, 4H), 5,29 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,12 (dq, 2H), 3,31 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3af: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy] phenyl]propanoat

và

Sản phẩm điều chế 3bj: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy] phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung 3A và tetrahydrofuran-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang của các este lactic. Các đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký tách đồng phân quang học. Cột: IC, Dung dịch rửa giải: heptan/EtOH; chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3af với 99,6% de.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,26-7,24 (m, 2H), 6,92 (dt, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,20 (dq, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,25 (t, 3H).

Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3bj với 99,5% de.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,23-7,15 (m, 2H), 6,91 (dt, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,18 (dq, 2H), 4,06-3,97 (m, 3H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,24 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3ag: Metyl (2R)-2-hydroxy-3-phenyl-propanoat

1,66g axit (2R)-2-hydroxy-3-phenyl-propanoic (10mmol) được hòa tan trong 30mL metanol khô và được khuấy với sự có mặt của một lượng xúc tác axit sulfuric đặc cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm, 50mL EtOAc được bổ sung vào phần cặn và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm điều chế 3ag.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,21 (m, 5H), 4,46 (q, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,14 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,77 (d, 1H).

Sản phẩm điều chế 3ah: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy] phenyl]propanoat

Sản phẩm điều chế 3ah thu được bằng cách sử dụng quy trình chung 3A và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (dt, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,04 (dq, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 1,10 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3ai: Metyl(2R)-2-hydroxy-3-[2-(triflometoxy)phenyl]propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và metyl (2E)-3-[2-(triflometoxy)phenyl]prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3ai thu được với 99,4% ee.
H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,33 (m, 1H), 7,34-7,16 (m, 3H), 4,46 (ddd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,75 (d, 1H).

Sản phẩm điều chế 3aj: Metyl (2R)-3-[2-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxy-propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và metyl (2E)-3-[2-(diflometoxy)phenyl]prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3aj thu được với 99,9% ee.
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (dd, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 4,46 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,21 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,68 (br s, 1H).

Sản phẩm điều chế 3ak: Metyl (2R)-3-(3-flophenyl)-2-hydroxy-propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và metyl (2E)-3-(3-flophenyl)prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3ak thu được với 98,6% ee.
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,24 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 4,46 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,64 (br s, 1H).

Sản phẩm điều chế 3al: Metyl (2R)-2-hydroxy-3-(3-metoxyphenyl)propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và metyl (2E)-3-(3-metoxyphenyl)prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3al thu được với 97,3% ee.
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (t, 1H), 6,83-6,77 (m, 3H), 4,48 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,33 (br s, 1H).

Sản phẩm điều chế 3am: Metyl (2R)-3-(2,3-diflophenyl)-2-hydroxy-propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và metyl (2E)-3-(2,3-diflophenyl)prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3am thu được với 96,9% ee.
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19-6,93 (m, 3H), 4,48 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,73 (br s, 1H).

Sản phẩm điều chế 3an: Metyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(triflometyl)phenyl]propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và metyl (2E)-3-[2-(triflometyl)phenyl]prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3an thu được với 99,6% ee.
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,40 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,70 (br s, 1H).

Sản phẩm điều chế 3ao: Metyl (2R)-2-hydroxy-3-(o-tolyl)propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và metyl (2E)-3-(o-tolyl)prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3ao thu được với 99,3% ee.
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20-7,14 (m, 4H), 4,44 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,59 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 3ap: Metyl (2R)-2-hydroxy-3-(m-tolyl)propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và metyl (2E)-3-(m-tolyl)prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3ap thu được với 96,7% ee.
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,46 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,54 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 3aq: Etyl (2R)-3-(3-flo-2-metoxy-phenyl)-2-hydroxy-propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và etyl (2E)-3-(3-flo-2-metoxy-phenyl)prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3aq thu được với 99,9% ee.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,04-6,03 (m, 3H), 4,44 (q, 1H), 4,23 (dq, 2H), 3,96 (d, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 1,27 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3ar: Etyl (2R)-3-(5-flo-2-metoxy-phenyl)-2-hydroxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 3C và etyl (2E)-3-(5-flo-2-metoxy-phenyl)prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3ar thu được với 99,9% ee.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95-6,90 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 1H), 4,47 (q, 1H), 4,22 (dq, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,14 (dd, 1H), 2,97 (dd, 1H), 1,28 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3as: Etyl (2R)-3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-2-hydroxy-propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và etyl (2E)-3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3as thu được với 99,9% ee.
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 (t, 1H), 6,61-6,57 (m, 2H), 4,42 (q, 1H), 4,19 (dq, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,07 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,80 (d, 1H), 1,25 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3at: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxy-5-metyl-phenyl)propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và etyl (2E)-3-(2-metoxy-5-metyl-phenyl)prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3at thu được với 99,9% ee.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,04 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,21 (dq, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,14 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3au: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxy-3-metyl-phenyl)propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và etyl (2E)-3-(2-metoxy-3-metyl-phenyl)prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3au thu được với 99,8% ee.
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10-7,03 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 4,45 (q, 1H), 4,21 (dq, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3av: Etyl (2R)-3-[2-(tert-butoxycarbonylamino)phenyl]-2-hydroxy-propanoat
Sử dụng quy trình chung 3C và etyl (2E)-3-[2-(tert-butoxycarbonylamino)phenyl]prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3av thu được với 99,8% ee.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (br s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 4,51 (q, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,34 (br s, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,35 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3aw: Etyl (2R)-3-[2-[(tert-butoxycarbonylamino)metyl]phenyl]-2-hydroxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 3C và etyl (2E)-3-[2-[(tert-butoxycarbonylamino)metyl] phenyl]prop-2-enoat làm dẫn xuất axit xinnamic thích hợp, sản phẩm điều chế 3aw thu được với 98,8% ee.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (m, 1H), 5,63 (br s, 1H), 4,44-4,35 (m, 3H), 4,26 (q, 2H), 3,21 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3ax: Etyl (2S)-2-hydroxy-3-[2-(2,2,2-trifloetylsulfanyl)phenyl] propanoat

và

Sản phẩm điều chế 3ay: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(2,2,2-trifloetylsulfanyl)phenyl] propanoat

Bước A: 1-Metyl-2-(2,2,2-trifloetylsulfanyl)benzen

Bổ sung 8,292g kali carbonat (40mmol) vào dung dịch chứa 2,357mL 2-metylbenzenthiol (20mmol) trong 30mL DMF khô. Sau khi khuấy 5 phút, 3,168mL 2,2,2-trifloetyl triflometanesulfonat (28mmol) được bổ sung trong 5 phút. Hỗn hợp tạo thành được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước muối được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan/EtOAc làm dung dịch rửa giải.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (dd, 1H), 7,24-7,13 (m, 3H), 3,40 (q, 2H), 2,48 (s, 3H).

Bước B: 1-(Brommetyl)-2-(2,2,2-trifloetylsulfanyl)benzen

3,100g 1-metyl-2-(2,2,2-trifloetylsulfanyl)benzen (15mmol) và 4,005g NBS (22,50mmol) được nạp vào một bình 25mL. 10mL CCl_4 được bổ sung, và sau đó 49,2mg AIBN được bổ sung trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng; Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng hexan. Dung dịch mẹ được cô cạn, và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế nữa.

Bước C: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(2,2,2-trifloetylsulfanyl)phenyl]propanoat

632mg LiCl khan (14,90mmol) và 1,787g $ZnCl_2$ khan (13,11mmol) được nạp vào bình 250mL, sau đó được sấy khô ở 160°C dưới áp suất 0,1 Hgmm trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng dưới không khí argon, 725mg magie chuyển hóa (29,81mmol) và 80mL THF khô, được làm lạnh trước (0°C) THF được bổ sung. Hỗn hợp tạo thành được nhúng trong chậu nước đá, và sau đó 3,400g 1-(brommetyl)-2-(2,2,2-trifloetylsulfanyl)benzen (~ 11,92mmol, từ Bước B) được hòa tan trong 20mL THF khô và được bổ sung vào pha vô cơ được làm lạnh trước trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 45 phút ở khoảng 0-5°C. Bổ sung 3,546mL etyl 2-oxoaxetat (3,652mmol, 50% trong toluen) vào hợp chất hữu cơ chứa kẽm trong 5 phút và được khuấy trong 15 phút nữa. Phần vô cơ còn lại được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp bằng cách lọc, và sau khi bổ sung NH_4Cl bão hòa, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Mg_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan / etyl axetat làm dung dịch rửa giải tạo ra este lactic thích hợp ở dạng raxemic.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (dd, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 3H), 3,21 (dd, 1H), 2,78 (d, 1H), 1,29 (t, 1H).

Các đồng phân đối ảnh được tách bằng sắc ký tách đồng phân quang học. Cột: AS-V, Dung dịch rửa giải: heptan / 2-PrOH; chất đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3ax với 99,6% ee và chất đồng phân đối ảnh rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3ay với 99,5% ee.

Sản phẩm điều chế 3az: Etyl (2S)-3-(2-flophenyl)-2-hydroxy-propanoat

và

Sản phẩm điều chế 3ba: Etyl (2R)-3-(2-flophenyl)-2-hydroxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 3B và 2-flobenzaldehyde làm carbaldehyt, este lactic thu được ở dạng raxemic.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,34-7,22 (m, 2H), 7,16-7,07 (m, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,05 (q, 2H), 2,99 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 1,12 (t, 3H).

Các đồng phân đối ảnh được tách bằng sắc ký tách đồng phân quang học. Cột: AS-V, Dung dịch rửa giải: heptan / 2-BuOH; chất đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3az với 99,8% ee và chất đồng phân đối ảnh rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3ba với 99,4% ee.

Sản phẩm điều chế 3bb: Etyl 3-(benzofuran-7-yl)-2-hydroxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 3B và benzofuran-7-carbaldehyt làm carbaldehyt thích hợp, thu được sản phẩm điều chế 3bb. Khi sự giảm độ bão hòa của nử phân tử furan cũng được quan sát, sự thủy phân được dừng lại ở thời điểm này, khi sản phẩm mong muốn có mặt với nồng độ cao nhất trong hỗn hợp. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM/EtOAc làm dung dịch rửa giải.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,98 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 1,07 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3bc: Etyl 3-(benzofuran-4-yl)-2-hydroxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 3B và benzofuran-4-carbaldehyt làm carbaldehyt thích hợp, thu được sản phẩm điều chế 3bc.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,53 (dd, 1H), 4,24-4,12 (m, 2H), 3,37 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 2,80 (bs, 1H), 1,24 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3bd: Etyl (2R)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-propanoat

và

Sản phẩm điều chế 3be: Etyl (2S)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 3B và benzofuran-7-carbaldehyt làm carbaldehyt thích hợp và áp dụng thời gian phản ứng dài hơn trong Bước B, một phần este lactic bão hòa thu được là sản phẩm chính ở dạng raxemic, hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM / EtOAc làm dung dịch rửa giải.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,07 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,72 (t, 1H), 5,49 (d, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,88 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 1,12 (t, 3H).

Các đồng phân đối ảnh được tách bằng sắc ký tách đồng phân quang học. Cột: OJ-H, Dung dịch rửa giải: heptan / 1-PrOH; chất đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3bd với 99,6% ee và chất đồng phân đối ảnh rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3be với 92,4% ee.

Sản phẩm điều chế 3bf: Etyl (2R)-3-[4-flo-2-(metoxymetoxy)phenyl]-2-hydroxy-propanoat

Bước A: 4-Flo-2-(metoxymetoxy)benzaldehyt

Dung dịch chứa 1,242g 4-flo-2-hydroxy-benzaldehyt (8,86mmol) trong 10mL axeton khô được bổ sung 2,444g K_2CO_3 (17,7mmol) và 1,01mL clometyl-metyl-ete (13,3mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng etyl axetat và hỗn hợp được chiết bằng nước và bằng nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm tạo ra 4-flo-2-(metoxymetoxy)benzaldehyt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,39 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,78 (dt, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

Bước B: Etyl (2R)-3-[4-flo-2-(metoxymetoxy)phenyl]-2-hydroxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 3B và 4-Flo-2-(metoxymetoxy)benzaldehyt làm carbaldehyt thích hợp thu được este lactic ở dạng raxemic. Các đồng phân đối ảnh được tách bằng sắc ký tách đồng phân quang học. Cột: AS-V, Dung dịch rửa giải: heptan / EtOH; chất đồng phân đối ảnh rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3bf với 96,6% ee.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,16 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,73 (m, 1H), 5,52 (brs, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,22 (brm, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,94 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 1,10 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3bg: Etyl (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-hydroxy-propanoat
và
Sản phẩm điều chế 3bh: Etyl (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-hydroxy-propanoat
(Tetrahedron Lett. 1994, 35, 5205-5208.)
1,3-Benzodioxol-4-carbaldehyt được phản ứng theo phương pháp chung B với ngoại trừ là, trong Bước A sau khi tạo thành oxiran, dung dịch nước làm việc được bỏ qua hoàn toàn và dung dịch được mang trực tiếp vào trong Bước B tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng raxemic.
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6,78 (dd, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 5,96 (d, 2H), 5,59 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,05 (q, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 1,13 (t, 3H).
Các đồng phân đối ảnh được tách bằng sắc ký tách đồng phân quang học. Cột: AS-V, Dung dịch rửa giải: heptan / 1-BuOH; chất đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3bg với 99,4% ee và chất đồng phân đối ảnh rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3bh với 99,8% ee.

Sản phẩm điều chế 3bk: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]propanoat
và
Sản phẩm điều chế 3bo: Etyl (2S)-2-hydroxy-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]propanoat
Sử dụng quy trình chung 3A bắt đầu từ etyl 2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3aa-(rac)) và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, este lactic thu được ở dạng raxemic.
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (m, 1H), 7,10 (dm, 1H), 6,94 (dm, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,4 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,97 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,69 (t, 2H), 2,49 (brs, 4H), 2,30 (brs, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,11 (t, 3H).

Các đồng phân đối ảnh được tách bằng sắc ký tách đồng phân quang học. Cột: OD, Dung dịch rửa giải: heptan/1-PrOH; chất đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3bk với 99,8% ee và chất đồng phân đối ảnh rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 3bo với 99,6% ee.

Sản phẩm điều chế 3bl: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoat

Bước A: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Dung dịch chứa 13,633g etyl (2R)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3aa-(R)) (54mmol) trong 200mL etanol khô được bổ sung 30mL dung dịch natri etoxit (1,0M) và được khuấy ở nhiệt độ phòng. Nếu cần thiết, việc bổ sung dung dịch natri etoxit được lặp lại cho đến khi sự phân cắt nhóm axetyl được hoàn tất. Hỗn hợp được pha loãng với 600mL nước và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước B: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoat

Dung dịch chứa 9,18g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (43,7mmol) trong 130mL DMF khô được bổ sung 6,040g kali carbonat (43,7mmol). Sau khi khuấy 5 phút, 7,7mL 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (48mmol) được bổ sung vào trong 5 phút. Hỗn hợp tạo thành được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng nước muối / EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan / EtOAc làm dung dịch rửa giải.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,75 (q, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,00 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 1,09 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3bm: Etyl (2S)-2-hydroxy-3-[2-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy] phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung 3A bắt đầu từ etyl (2S)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3aa-(S)) và [(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được sản phẩm điều chế 3bm.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,26-7,24 (m, 2H), 6,92 (dt, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,20 (dq, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,25 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3bn: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(2-pyridylmetoxy)phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung 3A và 2-pyridylmetanol làm rượu thích hợp, thu được sản phẩm điều chế 3bn.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (dm, 1H), 7,85 (td, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (ddd, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (td, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 1,09 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 3bp: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[[2-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-5-yl]metoxy]phenyl]propanoat

10,1g (40mmol) sản phẩm điều chế 3aa-(R), 10,8g (60mmol) sản phẩm điều chế 9du và 15,7g PPh_3 (60mmol) được hòa tan trong 120mL toluen khô, sau đó 13,8g (60mmol) ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hợp chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải. Chất trung gian thu được được hòa tan trong 50mL dioxan-nước 1:1 và 4.0g LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. 688mg từ chất trung

gian này được hòa tan trong 10mL EtOH và 0,3mL H_2SO_4 đặc được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ đặc, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 3bp.
MS: $(M+H)^+ = 373,2$.

Sản phẩm điều chế 3bq: Etyl (2R)-3-[2-[[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy] phenyl]-2-hydroxy-propanoat
3,98g (15,8mmol) etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat, 4,84g (23,7mmol) sản phẩm điều chế 9eq và 6,22g (23,7mmol) PPh_3 được hòa tan trong 17mL toluen tuyệt đối và 10,8mL 40% (23,7mmol) DEAD (trong toluen) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong khí N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải. MS: $(M+H)^+ = 369,0$. Sau đó hỗn hợp được hòa tan trong 50mL EtOH, và 4mL H_2SO_4 đặc được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong khí N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ đặc và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 3bq.
MS: $(M+H)^+ = 397,0$.

Sản phẩm điều chế 3br: Axit (2R)-2-Hydroxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl] metoxy]phenyl] propanoic
37,84g (150mmol) etyl (2R)-2-axetoxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3aa-(R)), 48,65g (225mmol) [2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bp) và 59,01g (225mmol) triphenyl phosphin được hòa tan trong 160mL toluene tuyệt đối, sau đó 102,47mL (225mmol) dietylazodicarboxylat được bổ

sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong khí nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sau đó 400mL Et_2O được bổ sung, hỗn hợp được rung siêu âm và được lọc (để loại bỏ PPh_3). Et_2O được loại bỏ trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong 130mL THF, sau đó 30g NaOH trong 130mL H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 2M, THF được loại bỏ trong chân không. 300mL diclometan được bổ sung, và chất kết tủa được lọc, được rửa bằng H_2O lạnh và DCM được sấy khô trong chân không để thu được sản phẩm điều chế 3br.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,88 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,49-7-44 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H).

Sản phẩm điều chế 3bs: Etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl] metoxy]phenyl]propanoat

51,7g (136mmol) sản phẩm điều chế 3br được hòa tan trong 520mL EtOH, sau đó 20mL H_2SO_4 đặc được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 60 °C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ đặc và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 3bs.

HRMS được tính toán đối với $C_{23}H_{24}N_2O_5$: 408,1685, thực nghiệm: 409,1757 (M+H).

Sản phẩm điều chế 4a: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetra-hydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

48,45g 5-brom-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2a) (141mmol), 45,63g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(R)) (155mmol) và 137,8g Cs_2CO_3 (423mmol) được nạp vào bình 2L. 1,4 L tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Xấp xỉ 1L dung

môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, độ pH được đưa đến 8 bằng HCl 2M, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4a ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,67/8,66 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,43 (dm, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,08/7,06 (dm, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,87/5,70 (dd, 1H), 5,60/5,55 (m, 1H), 4,23-4,08 (m, 2H), 3,80-3,48 (m, 2H), 3,52/3,49 (dd, 1H), 3,19/3,17 (dd, 1H), 2,09-1,49 (m, 6H), 1,15/1,10 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{28}H_{26}BrFN_2O_5S$: 600,0730, thực nghiệm: 601,0809/601,0798 (M+H).

Sản phẩm điều chế 4b: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoat

1,718g 5-brom-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2a) (5,00mmol), 1,512g etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3ac) (5,00mmol) và 5,700g Cs_2CO_3 (17,5mmol) được nạp vào bình 50mL. 15mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, độ pH được để ở khoảng 6-7 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4b.

MS: $(M+H)^+$ = 609,0.

Sản phẩm điều chế 4c: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

50,03g 5-brom-4-clo-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2b) (150mmol), 44,15g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(R)) (150mmol) và 146,6g Cs_2CO_3 (450mmol)

được nạp vào bình 2L. 1,5 L tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Xấp xỉ 1L dung môi được làm bay hơi, sau đó hỗn hợp được pha loãng với DCM và nước, độ pH được đưa đến 8 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4c ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,63/8,62 (s, 1H), 7,44 (dm, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,19 (tm, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,80/5,68 (dd, 1H), 5,61/5,55 (t, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,78-3,40 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,68-1,37 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,14/1,11 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{26}H_{24}BrFN_2O_6S$: 590,0522, thực nghiệm: 591,0599 (M+H).

Sản phẩm điều chế 4d: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

36,87g 5-brom-4-clo-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2c) (117mmol), 37,83g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(R)) (129mmol) và 98,00g Cs_2CO_3 (300mmol) được nạp vào bình 1L. 400mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM và nước muối, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4d ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

MS: $(M+H)^+ = 609,0$.

Sản phẩm điều chế 4e: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

0,631g 5-brom-4-clo-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2c) (2,00mmol), 0,673g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ad) (3,00mmol) và 0,195g Cs_2CO_3 (6,00mmol) được nạp vào bình 25mL. 10mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM và nước muối, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4e.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,60 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,86 (td, 1H), 6,77 (dd, 1H), 5,64 (dd, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,87 (dd, 1H), 3,24 (dd, 1H), 1,10 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 4f: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(5-clo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy]phenyl]propanoat

6,05g 5-brom-4-clo-6-(5-clo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2d) (17,3mmol), 6,28g etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy]phenyl] propanoat (sản phẩm điều chế 3ae) (19,0mmol) và 19,7g Cs_2CO_3 (60,5mmol) được nạp vào bình 250mL. 60mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước được bổ sung, sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm điều chế 4f.

MS: $(M+H)^+ = 643,0$.

Sản phẩm điều chế 4g: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(5-clo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]phenyl]propanoat

0,315g 5-brom-4-clo-6-(5-clo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2d) (0,90mmol), 0,267g etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy] phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3af) (0,90mmol) và 0,977g Cs_2CO_3 (3,00mmol) được nạp vào bình 25mL. 5mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 65°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước được bổ

sung, độ pH được đưa đến 8 bằng HCl 2M, sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4g.
MS: $(M+H)^+ = 607,0$.

Sản phẩm điều chế 4h: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat
24,00g 5-brom-4-clo-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2e) (64,0mmol), 22,69g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(R)) (77,0mmol) và 62,8g Cs_2CO_3 (63,0mmol) được nạp vào bình 250mL. 150mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa Nước được bổ sung, sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4h ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.
MS: $(M+H)^+ = 631,0$.

Sản phẩm điều chế 4i: Metyl (2R)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat
5,00g 4-clo-6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1d) (15,4mmol), 3,47g metyl (2R)-2-hydroxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 3ag) (19,3mmol) và 6,28g Cs_2CO_3 (19,3mmol) được nạp vào bình 50mL. 15mL DMSO được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng HCl 2M và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4i.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,48 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,23 (m, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,93 (q, 2H), 1,33 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 4j: Etyl (2R)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

3,25g 4-clo-6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1d) (10,0mmol), 3,24g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(R)) (11,0mmol) và 9,77g Cs_2CO_3 (30,0mmol) được nạp vào bình 100mL. 50mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước muối được bổ sung, sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4j ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

MS: $(M+H)^+ = 583,0$.

Sản phẩm điều chế 4k: Etyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

0,669g 4-clo-5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2f) (2.00mmol), 0,673g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ad) (3,00mmol) và 1,955g Cs_2CO_3 (6,00mmol) được nạp vào bình 25mL. 10mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4k.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,52 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 4,23-4,12 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (dd, 1H), 3,39 (dd, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,18 (t, 3H).

MS: $(M+H)^+ = 523,0$.

Sản phẩm điều chế 4l: Etyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

8,92g 4-clo-5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2f) (26,7mmol), 8,83g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(R)) (30,0mmol) và 29,3g Cs_2CO_3 (90,0mmol) được nạp vào bình 500mL. 300mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 65°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước muối được bổ sung, sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4l ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

MS: $(M+H)^+ = 593,0$

Sản phẩm điều chế 4m: Axit 2-(6-Etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoic

500mg axit (2R)-2-hydroxy-3-phenyl-propanoic (2,77mmol) được hòa tan trong 3mL DMF khô, sau đó 133mg natri hydrua (3,32mmol, 60% trong dầu khoáng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được bổ sung từng giọt vào dung dịch DMF (5mL) chứa 650mg 4-clo-6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1d) (2,00mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau đó 2,5mL dung dịch NaOH 10% được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được rửa bằng Et_2O. Pha nước được axit hóa và chất kết tủa màu vàng được lọc và được sấy khô để thu được sản phẩm điều chế 4m.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 13,29 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 5,62 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 2,91 (q, 2H), 1,26 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{17}H_{15}IN_2O_3S$: 453,9848, thực nghiệm: 454,9918 (M+H).

Sản phẩm điều chế 4n: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

687mg 5-brom-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2a) (2,00mmol), 673mg etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ad) (3,00mmol) và 1,955g Cs_2CO_3 (6.00mmol) được nạp vào bình 25mL. 10mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4n.

MS: $(M+H)^+ = 531,0$.

Sản phẩm điều chế 4o: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

6,0g 5-brom-4-clo-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2g) (16,59mmol), 5,97g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(R)) (18,25mmol) và 18,93g Cs_2CO_3 (58,1mmol) được nạp vào bình 250mL. 100mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Xấp xỉ 50mL dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, pH được đưa đến 8 bằng HCl 2M, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4o ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,69 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,82/5,70 (dd, 1H), 5,62/5,56 (t, 1H), 4,22-4,08 (m, 2H), 3,75/3,65 (td, 1H), 3,61-3,45 (m, 2H), 3,20/3,16 (d, 1H), 2,10-1,48 (m, 6H), 1,17/1,14 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 4p: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]phenyl]propanoat

4,12g 5-brom-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2a) (12,0mmol) và 3,80g etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy] phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3bj) (12,9mmol) được hòa tan trong 30mL tert-butanol, sau đó 13,03g Cs_2CO_3 (40,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 65°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được rót vào nước đá, pH được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và hỗn hợp được lọc và được rửa bằng nước để thu được sản phẩm điều chế 4p.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,67 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,21 (dt, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 5,71 (dd, 1H), 4,20-4,09 (m, 3H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 2,04-1,78 (m, 4H), 1,12 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 4q: Etyl (2R)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

2,809g 4-clo-6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1d) (8,92mmol), 1,00g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ad) (4,46mmol) và 1,598g Cs_2CO_3 (4,91mmol) được hòa tan trong 5mL DMSO khô và được gia nhiệt ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, pH được đưa đến 7 bằng HCl 2M, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4q.

MS: $(M+H)^+$ = 513,0.

Sản phẩm điều chế 4r: Etyl (2S)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

2,809g 4-clo-6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1d) (8,92mmol), 1,00g etyl (2S)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3bi)

(4,46mmol) và 1,598g Cs_2CO_3 (4,91mmol) được hòa tan trong 5mL DMSO khô và được gia nhiệt ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, pH được đưa đến 7 bằng HCl 2M, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4r.
MS: $(M+H)^+ = 513,0$.

Sản phẩm điều chế 4s: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoat
5,39g 5-brom-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2a) (15,7mmol) và 5,50g etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl] propanoat (sản phẩm điều chế 3bl) (18,8mmol) được hòa tan trong 60mL tert-butanol, sau đó 15,32g Cs_2CO_3 (47,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được rót vào nước đá, pH được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và hỗn hợp được lọc, được rửa bằng nước để thu được sản phẩm điều chế 4s.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,53 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,27-7,16 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,33 (dd, 1H), 1,24 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 4t: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat
6,00g sản phẩm điều chế 2h (16,59mmol), 5,97g sản phẩm điều chế 3ab-(R) (18,25mmol) và 18,93g Cs_2CO_3 (58,1mmol) được nạp vào bình 250mL. 100mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Xấp xỉ 50mL dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, pH được đưa đến 8 bằng HCl 2M, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký

cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4t ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.
HRMS được tính toán đối với $C_{28}H_{25}BrF_2N_2O_5S$: 618,0636; thực nghiệm: 619,0695 (M+H).

Sản phẩm điều chế 4u: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat
1,718g (5mmol) sản phẩm điều chế 2a và 2,18g (6mmol) sản phẩm điều chế 3bq được hòa tan trong 50mL dioxan sau đó 4,887g Cs_2CO_3 (15mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước, pH được đưa đến 7 bằng HCl 2M, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4u.
MS: $(M+H)^+ = 702,6$, $(M+2H)^{2+} = 351,0$.

Sản phẩm điều chế 4v: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat
20,0g 5-brom-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2a) (58,2mmol), 23,77g etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3bs) (58,2mmol) và 56,89g Cs_2CO_3 (174,6mmol) được nạp vào bình, sau đó 250mL THF tuyệt đối được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4v.
MS: $(M+H)^+ = 715,0$, 717,2.

Sản phẩm điều chế 4w: Etyl (2S)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetra-hydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

48,45g 5-brom-4-clo-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2a) (141mmol), 45,63g etyl (2S)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(S)) (155mmol) và 137,8g Cs_2CO_3 (423mmol) được nạp vào bình 2L. 1,4L tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Xấp xỉ 1L dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, pH được đưa đến 8 bằng HCl 2M, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 4w ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.
MS: (M+H) = 601,2.

Sản phẩm điều chế 5a: 2-Clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenol

Bước A: (4-Brom-2-clo-phenoxy)-trimetyl-silan
20,8g 4-brom-2-clo-phenol (100mmol) được hòa tan trong 150mL THF khô sau đó 24,2g HMDS (150mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C dưới không khí argon trong 1,5 giờ sau đó được cô cạn dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm nữa.
^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 7,49 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 0,26 (s, 9H).

Bước B: 4-Brom-2-clo-3-metyl-phenol
48mL dung dịch ^{n}BuLi trong hexan (2,5M, 120mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 12,1g DIPA khô (120mmol) trong 250mL THF khô ở -78°C dưới không khí argon. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ sau đó 28,0g (4-brom-2-clo-phenoxy)-trimetyl-silan (100mmol) được bổ sung từng giọt. Sau 2,5 giờ 21,3g MeI (150mmol) được bổ sung từng giọt sau đó loại bỏ chậu nước lạnh và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng 100mL dung dịch NH_4OH và 200mL dung dịch NH_4Cl và được chiết với EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được

lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Khối lượng đen tạo thành được đun hồi lưu với hexan tinh khiết vài lần (phần phân ước 150-150mL) và được gạn để loại bỏ nhựa đen phía sau. Pha hữu cơ gom lại được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được 19,0g sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm nữa.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 7,32 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,49 (s, 3H).

Bước C: (4-Brom-2-clo-3-metyl-phenoxy)-trimetyl-silan

20,8g HMDS (129mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 19,0g 4-brom-2-clo-3-metyl-phenol (86,0mmol) trong 150mL THF khô. Hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong khí cầu argon trong 1,5 giờ và sau đó được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm nữa.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 7,30 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 0,28 (s, 9H).

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

Dung dịch chứa 25,2g (4-brom-2-clo-3-metyl-phenoxy)-trimetyl-silan (86,0mmol) trong 250mL THF khô được làm lạnh đến -78°C trong argon và sau đó 38mL ^{n}BuLi trong hexan (2,5 M, 94,6mmol) được bổ sung từng giọt. Sau 5 phút 19,2g 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (103mmol) được bổ sung từng giọt. Chậu nước lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau đó hỗn hợp được bổ sung vào 200mL dung dịch NH_4Cl và được chiết với EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được cô cạn dưới áp suất giảm và đi qua một miếng đệm silicagel sử dụng hexan và EtOAc làm dung dịch rửa giải. Sản phẩm thô được kết tinh lại ra khỏi hỗn hợp EtOAc và hexan để thu được sản phẩm điều chế 5a.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,40 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).

Sản phẩm điều chế 5b: 1-[2-[2-Clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin

10,0g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (37,2mmol), 8,7g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (60,3mmol) và 15,8g PPh_3 (60,3mmol) được hòa tan trong 100mL toluen khô và sau đó 27mL dietyl

azodicarboxylat (60,3mmol, dung dịch 40% trong toluen) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong argon trong 1,5 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và 100mL Et_2O được bổ sung. Các tinh thể màu trắng kết tủa được lọc và được rửa bằng Et_2O. Nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng $CHCl_3$ và MeOH làm dung dịch rửa giải. Dầu màu nâu sáng tạo thành được kết tinh ra khỏi hexan để tạo ra sản phẩm điều chế 5b dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 7,56 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (br s, 4H), 2,29 (br s, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

Sản phẩm điều chế 5c: [2-Clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenoxy]-triisopropyl-silan

Bước A: (4-Brom-2-clo-phenoxy)-triisopropyl-silan

200g 4-brom-2-clo-phenol (0,97mol) và 126mL TIPSCl (1,18mol) được hòa tan trong 1,6L DCM. 167g imidazol (2,45mol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được hòa tan trong 1,5L EtOAc. Hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Tạp chất triisopropylsilyl hydroxit được loại bỏ bằng cách chưng cất (120°C ở 0,01mmHg). Phần còn lại được lọc qua một miếng đệm ngắn bằng silic dioxit với hexan và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm (dầu không màu) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm nữa.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,49 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 1,31 (septet, 3H), 1,14 (d, 18H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 63 (30), 79 (24), 93 (41), 170 (17), 235 (19), 251 (16), 265 (24), 293 (23), 319 (77), 321 (100), 323 (28), 362 (1, $[M^+]$).

Bước B: (4-Brom-2-clo-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan

76,0mL DIPA khô (0,54mol) được hòa tan trong 1,2 L THF khô dưới không khí argon và 51,2mLdung dịch ^{n}BuLi (10M trong hexan, 0,512mol) được bổ sung từng giọt ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy trong 45 phút ở cùng nhiệt độ. 178g (4-brom-2-clo-phenoxy)-triisopropyl-silan (0,488mol) được bổ sung từng giọt ở -78°C và huyền phù màu trắng được khuấy trong 8 giờ. 36,5mL MeI (0,586mmol) được bổ sung ở nhiệt độ này và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm mà không cần làm lạnh thêm. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 1,5L EtOAc, được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được lọc qua một miếng đệm ngắn bằng silic dioxit sử dụng hexan làm dung dịch rửa giải và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,30 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,32 (septet, 3H), 1,14 (d, 18H).

Bước C: [2-Clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan

178g (4-brom-2-clo-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan (0,472mol) được hòa tan trong 1,4L THF khô dưới không khí argon và 52mL dung dịch ^{n}BuLi (10M trong hexan, 0,52mol) được bổ sung từng giọt ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ này. Sau đó 116mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,569mol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 1,5 L EtOAc, được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Tạp chất 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được loại bỏ bằng cách chưng cất (80°C ở 0,.01 mmHg). Sản phẩm thô được nghiền nhỏ trong MeOH để tạo ra sản phẩm điều chế 5c ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,53 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,32 (m, 3H), 1,12 (d, 18H).

Sản phẩm điều chế 5d: 2-(3-Clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

5,371g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (20,0mmol) và 15,74g PPh_3 (60,0mmol) được hòa tan trong 50mL MeOH khô trong N_2, sau đó 13,82g ditertbutyl azodicarboxylat (60,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5d.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,59 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 77 (21), 82 (100), 225 (29), 267 (18), 282 (32, $[M]^+$), 284 (11, $[M]^+$).

Sản phẩm điều chế 5e: [2-Clo-3-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenoxy]-triisopropyl-silan

Bước A: (4-Brom-2-clo-3-etyl-phenoxy)-triisopropyl-silan

7,07g (4-brom-2-clo-phenoxy)-triisopropyl-silan (19,4mmol, xem Bước A ở sản phẩm điều chế 5c) được hòa tan trong 60mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 11,7mL LDA (23,3mmol trong THF 2M, EtPh) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau đó 4,23g etyl iodua (38,9mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được hỗn hợp sản phẩm và nguyên liệu ban đầu. Chúng được tách ra bằng sắc ký pha đảo sử dụng MeCN tinh khiết làm dung dịch rửa giải.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 63 (15), 93 (65), 121 (26), 161 (15), 183 (13), 263 (10), 279 (14), 347 (71), 349 (100), 351 (28), 390 (1, $[M^+]$), 392 (1, $[M^+]$).

Bước B: [2-Clo-3-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan

1,08g (4-brom-2-clo-3-etyl-phenoxy)-triisopropyl-silan (2,76mmol) được hòa tan trong 20mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 1,9mL ^nBuLi (3.03mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, sau đó 1,02mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (4,00mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5e.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 55 (25), 83 (100), 93 (50), 225 (14), 295 (9), 395 (67), 397 (26).

Sản phẩm điều chế 5f: 1-[2-[2-Clo-3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin

Bước A: 1-[2-(4-Brom-3-flo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin

1,91g 4-brom-3-flo-phenol (10,0mmol), 1,73g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (12,0mmol) và 5.,00g PPh_3 cố định (15,0mmol) được hòa tan trong 30mL toluen khô trong N_2, sau đó 2,99g ditertbutyl azodicarboxylat (13,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 6 giờ. Sau đó hỗn hợp được lọc, nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được 1-[2-(4-brom-3-flo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin.

MS (M+H): 317,2.

Bước B: 1-[2-(4-Brom-2-clo-3-flo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin

2,35g 1-[2-(4-brom-3-flo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin (7,41mmol) được hòa tan trong 40mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 7,2mL LDA (14,4mmol trong 2M THF, EtPh) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, sau đó 2,10g 1,1,1,2,2,2-hexacloetan (8,89mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng nước muối,

được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được 1-[2-(4-brom-2-clo-3-flo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin.
MS (M+H): 351,0.

Bước C: 1-[2-[2-Clo-3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy] etyl]-4-metyl-piperazin
1,94g 1-[2-(4-brom-2-clo-3-flo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin (5,50mmol) được hòa tan trong 25mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 4,2mL ^{n}BuLi (6,60mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, sau đó 2,04mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (10,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng nước muối, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5f.
MS (M+H): 399,2.

Sản phẩm điều chế 5g: 2-Flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenol

Bước A: (4-Brom-2-flo-phenoxy)-triisopropyl-silan
3,82g 4-brom-2-flo-phenol (20,0mmol) được hòa tan trong 50mL DCM, sau đó 5,14mL TIPSCl (24,0mmol) và 2,72g imidazol (40,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được (4-brom-2-flo-phenoxy)-triisopropyl-silan.
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 63 (35), 77 (100), 105 (44), 153 (43), 182 (25), 233 (75), 235 (75), 261 (9), 263 (9), 303 (17), 305 (17), 346 (3, $[M^+]$), 348 (3, $[M^+]$).

Bước B: (4-Brom-2-flo-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan

6,50g (4-brom-2-flo-phenoxy)-triisopropyl-silan (18,7mmol) được hòa tan trong 60mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 11,2mL LDA được bổ sung (22,5mmol trong 2M THF, EtPh) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, sau đó 2,3mL MeI (37,4mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được (4-brom-2-flo-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 63 (21), 77 (100), 61 (105), 167 (52), 196 (43), 247 (60), 249 (59), 275 (25), 277 (25), 317 (14), 319 (14), 360 (5, $[M^+]$), 362 (5, $[M^+]$).

Bước C: [2-Flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan

6,61g (4-brom-2-flo-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan (18,3mmol) được hòa tan trong 80mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 13,8mL ^{n}BuLi (22,0mmol trong 1,6 M hexan) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó 5,6mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (27,4mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng Et_2O, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được [2-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 77 (39), 83 (100), 195 (26), 223 (20), 241 (10), 323 (4), 365 (4).

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

6,00g [2-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan (14,7mmol) được hòa tan trong 20mL THF, sau đó 16,2mL TBAF

(16,2mmol trong THF 1M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và Et_2O, được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5g.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,09 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 2,36 (d, 3H), 1,27 (s, 12H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 152 (100), 166 (18), 195 (21), 237 (18), 252 (19, [M^+]).

Sản phẩm điều chế 5h: 1-Metyl-4-[2-[4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]piperazin

Bước A: 1-[2-(3-Brom-4-metyl-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin

0,50g 3-brom-4-metyl-phenol (2,67mmol), 0,46g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (3,21mmol) và 0,84g PPh_3 (3.21mmol) được hòa tan trong 10mL THF khô trong N_2, sau đó 1,47mL dietyl azodicarboxylat (3,21mmol, 40% in toluen) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước TFA 0,1% và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được 1-[2-(3-brom-4-metyl-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin.

MS (M+H): 313,1.

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

1,70g 1-[2-(3-brom-4-metyl-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin (5,43mmol), 1,52g 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (5,97mmol), 395mg $PdCl_2$ × dppf (0,54mmol) và 1,60g KOAc (16,3mmol) được hòa tan trong 20mL DMF khô trong N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 5 giờ, sau đó hỗn hợp được lọc qua xelit, được pha loãng với Et_2O, được rửa bằng nước, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sau đó heptan được bổ

sung, các tạp chất rắn được lọc và nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng là sản phẩm điều chế 5h mà không cần tinh chế thêm nữa.
MS (M+H): 361,2.

Sản phẩm điều chế 5i: 2-(3-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Bước A: 1-Brom-3-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-benzen
13,01g 3-clo-1-flo-2-metoxy-4-metyl-benzen (74,5mmol) được hòa tan trong 200mL AcOH, sau đó 4,1mL brom (80,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Một lượng bổ sung 6mL brom cần thiết để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Sau đó hỗn hợp được rót vào nước đá, pH được để một cách cẩn thận đến 8 bằng KOH và K_2CO_3 rắn, sau đó dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa được bổ sung cho đến khi màu nâu của brom biến mất. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng Et_2O. Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, sau đó nước muối, sau đó được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để tạo ra 1-brom-3-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-benzen.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,29 (d, 1H), 3,95 (d, 3H), 2,47 (d, 3H).
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 75 (26), 95 (42), 107 (25), 130 (96), 132 (35), 237 (57), 239 (74), 252 (77, [M^+]), 254 (100, [M^+]), 256 (23, [M^+]).

Bước B: 2-(3-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan
761mg 1-brom-3-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-benzen (3,0mmol) được hòa tan trong 15mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 2,1mL ^{n}BuLi (3,3mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó 0,69mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (3,4mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký

cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5i.
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 200 (100), 201 (57), 243 (52), 285 (26), 300 (35, [M^+]), 302 (11, [M^+]).

Sản phẩm điều chế 5j: 1-[3-Clo-2-metoxy-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-4-metyl-piperazin

Bước A: 1-(5-Brom-3-clo-2-metoxy-4-metyl-phenyl)-4-metyl-piperazin
1,27g 1-brom-3-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-benzen (5,00mmol, xem Bước A ở sản phẩm điều chế 5i) được hòa tan trong 15mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 0,58mL 1-metylpiperazin (5,25mmol) riêng biệt cũng được hòa tan trong 15mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến 0°C bằng nước đá. Sau đó 3,3mL ^{n}BuLi (5,25mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. Hỗn hợp sau được chuyển vào dung dịch THF chứa 1-brom-3-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-benzen và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Nước và nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.
MS (M+H): 333,0.

Bước B: 1-[3-Clo-2-metoxy-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-4-metyl-piperazin
334mg 1-(5-brom-3-clo-2-metoxy-4-metyl-phenyl)-4-metyl-piperazin (1,00mmol) được hòa tan trong 10mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 0,66mL ^{n}BuLi (1.05mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, sau đó 0,25mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,20mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng nước muối, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được sử dụng làm sản

phẩm điều chế 5j mà không cần tinh chế thêm nữa.
MS (M+H): 381,2.

Sản phẩm điều chế 5k: 2-Clo-6-metoxy-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

Bước A: 4-Brom-2-metoxy-5-metyl-phenol
1,38g 2-metoxy-5-metyl-phenol (10,0mmol) được hòa tan trong 20mL THF, sau đó 1,87g NBS (10,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 4-brom-2-metoxy-5-metyl-phenol.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,00 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 51 (44), 65 (40), 94 (88), 137 (22), 173 (29), 175 (30), 201 (83), 203 (78), 216 (100, [M^+]), 218 (96, [M^+]).

Bước B: 4-Brom-2-clo-6-metoxy-3-metyl-phenol
1,09g 4-brom-2-metoxy-5-metyl-phenol (5,00mmol) được hòa tan trong 20mL THF, sau đó 701mg NCS (5,25mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước 0,1% TFA và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được 4-brom-2-clo-6-metoxy-3-metyl-phenol.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6,98 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 63 (37), 128 (53), 171 (42), 209 (26), 237 (67), 250 (77, [M^+]), 252 (100, [M^+]), 254 (24, [M^+]).

Bước C: (4-Brom-2-clo-6-metoxy-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan
772mg 4-brom-2-clo-6-metoxy-3-metyl-phenol (3,07mmol) và 788µL TIPSCl (3,68mmol) được hòa tan trong 10mL DCM. 418mg imidazol (6,14mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được cô cạn

dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được (4-brom-2-clo-6-metoxy-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6,95 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,30 (septet, 3H), 1,10 (d, 18H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 59 (19), 183 (15), 279 (27), 308 (13), 348 (76), 350 (100), 352 (28), 363 (66), 365 (89), 367 (24).

Bước D: [2-Clo-6-metoxy-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenoxy]-triisopropyl-silan

3,07mmol (4-brom-2-clo-6-metoxy-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan được hòa tan trong 20mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 2,1mL ^{n}BuLi (3,40mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, sau đó 820 µL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (4,00mmol, được hòa tan trong 5mL THF khô) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được [2-clo-6-metoxy-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 225 (14), 254 (10), 296 (13), 396 (67), 398 (26), 411 (100), 413 (39).

Bước E: 2-Clo-6-metoxy-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenol

3,07mmol [2-clo-6-metoxy-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan được hòa tan trong 5mL THF, sau đó 3,5mL TBAF (3,50mmol trong THF 1M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh

chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5k.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,71 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 183 (23), 198 (100), 199 (52), 223 (13), 241 (9), 283 (6), 298 (51, [M^+]), 300 (17, [M^+]).

Sản phẩm điều chế 5l: 2-Clo-3,6-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

Bước A: (4-Brom-2-clo-6-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan

5,00g 4-brom-2-clo-6-metyl-phenol (22,6mmol) và 5,80mL TIPSCl (27,1mmol) được hòa tan trong 50mL DCM. 3,07g imidazol (45,1mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được (4-brom-2-clo-6-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,31 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,39 (septet, 3H), 1,13 (d, 18H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 93 (33), 183 (30), 307 (14), 333 (87), 335 (100), 337 (30).

Bước B: (4-Brom-2-clo-3,6-dimetyl-phenoxy)-triisopropyl-silan

6,70g (4-brom-2-clo-6-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan (17,7mmol) được hòa tan trong 80mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 10,6mL LDA được bổ sung (21,2mmol trong 2M THF, EtPh) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, sau đó 2,2mL MeI (35,4mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH4Cl bão hòa, được chiết bằng Et2O, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải. Nguyên liệu ban đầu không phản ứng được tách ra bằng sắc ký pha đảo

sử dụng MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được (4-brom-2-clo-3,6-dimetyl-phenoxy)-triisopropyl-silan.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,23 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,40 (septet, 3H), 1,13 (d, 18H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 93 (23), 146 (17), 197 (26), 347 (76), 349 (100), 351 (27).

Bước C: [2-Clo-3,6-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan

1,18g (4-brom-2-clo-3,6-dimetyl-phenoxy)-triisopropyl-silan (3,00mmol) được hòa tan trong 15mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 2,25mL ^{n}BuLi (3,60mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, sau đó 1,02mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (5,00mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH4Cl bão hòa, được chiết bằng Et_2O, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được [2-clo-3,6-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 83 (100), 101 (30), 225 (14), 395 (54), 397 (21).

Bước D: 2-Clo-3,6-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

968mg [2-clo-3,6-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan (2,20mmol) được hòa tan trong 10mL THF, sau đó 2,4mL TBAF (2,40mmol trong THF 1M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với Et_2O và EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5l.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,48 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 91 (14), 147 (22), 182 (100), 183 (61), 225 (43), 267 (14), 282 (26, [M^+]), 284 (9, [M^+]).

Sản phẩm điều chế 5m: 2-Clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

Bước A: 4-Brom-2-clo-6-flo-3-metyl-phenol
3,21g 2-clo-6-flo-3-metyl-phenol (20,0mmol) được hòa tan trong 60mL THF, sau đó 3,74g NBS (21,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 4-brom-2-clo-6-flo-3-metyl-phenol.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,25 (d, 1H), 5,63 (s, 1H), 2,44 (d, 3H).
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 75 (37), 95 (36), 159 (100), 161 (31), 238 (47, [M^+]), 240 (61, [M^+]), 242 (15, [M^+]).

Bước B: (4-Brom-2-clo-6-flo-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan
4,06g 4-brom-2-clo-6-flo-3-metyl-phenol (19,9mmol) và 4,35mL TIPSCl (20,3mmol) được hòa tan trong 50mL DCM. 2,31g imidazol (33,9mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được (4-brom-2-clo-6-flo-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,21 (d, 1H), 2,45 (d, 3H), 1,32 (septet, 3H), 1,10 (d, 18H).
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 77 (100), 97 (37), 187 (22), 215 (58), 267 (42), 269 (54), 311 (13), 351 (32), 353 (43).

Bước C: [2-Clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenoxy]-triisopropyl-silan

6,22g (4-brom-2-clo-6-flo-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan (15,7mmol) được hòa tan trong 65mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 11,8mL ^nBuLi (18,9mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó 5,34mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (26,2mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được [2-clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,37 (d, 1H), 2,54 (d, 3H), 1,33 (m, 15H), 1,10 (d, 18H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 83 (100), 101 (18), 275 (8), 399 (7).

Bước D: 2-Clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

5,18g [2-clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenoxy]-triisopropyl-silan (11,7mmol) được hòa tan trong 15mL THF, sau đó 12,9mL TBAF (12,9mmol trong THF 1M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với EtOAc, được rửa bằng dung dịch HCl pH 5, nước và nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5m.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,45 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,56 (d, 3H), 1,34 (s, 12H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 59 (30), 85 (17), 151 (23), 186 (100), 187 (63), 229 (49), 272 (25), 286 (22, $[M^+]$), 288 (7, $[M^+]$).

Sản phẩm điều chế 5n: 3-[2-Clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenyl]-N,N-dimetyl-propan-1-amin

Bước A: 1-Brom-3-clo-4-iot-2-metyl-benzen

7,93g 4-brom-2-clo-1-iot-benzen (25,0mmol) được hòa tan trong 300mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 13,8mL LDA được bổ sung (27,5mmol trong THF 2M, EtPh) và hỗn hợp được khuấy trong 75 phút, sau đó 3,1mL MeI (50,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl và hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được 1-brom-3-clo-4-iot-2-metyl-benzen.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,55 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 2,62 (s, 3H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 63 (27), 89 (47), 124 (35), 251 (43), 330 (81, $[M^+]$), 332 (100, $[M^+]$), 334 (25, $[M^+]$).

Bước B: 3-(4-Brom-2-clo-3-metyl-phenyl)-N,N-dimetyl-prop-2-yn-1-amin

1,66g 1-brom-3-clo-4-iot-2-metyl-benzen (5,00mmol), 626µL N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin (7,00mmol), 176mg $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,25mmol) và 95mg đồng(I) iodua (0,50mmol) được hòa tan trong 26mL DIPA khô và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong N_2 trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải. Sau đó hỗn hợp còn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được 3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)-N,N-dimetyl-prop-2-yn-1-amin.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,38 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,38 (s, 6H). MS (M+H): 286,0.

Bước C: 3-(4-Brom-2-clo-3-metyl-phenyl)-N,N-dimetyl-propan-1-amin

641mg 3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)-N,N-dimetyl-prop-2-yn-1-amin (2,13mmol) được hòa tan trong 3mL AcOH, sau đó 300mg phospho đỏ và 5mL HI (dung dịch nước 67%) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 180°C trong 20 phút bằng bức xạ lò vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được trung hòa bằng NaOH 2M, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô

cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được 3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)-N,N-dimetyl-propan-1-amin.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,35 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,74 (quint, 2H). MS (M+H): 290,0.

Bước D: 3-[2-Clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-N,N-dimetyl-propan-1-amin

378mg 3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)-N,N-dimetyl-propan-1-amin (1,30mmol) được hòa tan trong 5mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 0,94mL ^{n}BuLi (1,50mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, sau đó 370µL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,80mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng nước và nước muối, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và sử dụng làm sản phẩm điều chế 5n mà không cần tinh chế thêm nữa.

MS (M+H): 338,2.

Sản phẩm điều chế 5o: [2-Brom-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenoxy]-triisopropyl-silan

Bước A: (2,4-Dibromphenoxy)-triisopropyl-silan

7,56g 2,4-dibromphenol (30,0mmol) và 7,7mL TIPSCl (36,0mmol) được hòa tan trong 100mL DCM. 4,08g imidazol (60,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được (2,4-dibromphenoxy)-triisopropyl-silan.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 109 (39), 137 (43), 201 (22), 279 (24), 309 (27), 337 (20), 363 (48), 365 (100), 367 (52).

Bước B: (2,4-Dibrom-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan

11,15g (2,4-dibromphenoxy)-triisopropyl-silan (27,3mmol) được hòa tan trong 100mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 16,4mL LDA (32,8mmol trong THF 2M, EtPh) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, sau đó 3,4mL MeI (54,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được (2,4-dibrom-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 139 (19), 161 (14), 351 (13), 377 (54), 379 (100), 381 (53).

Bước C: [2-Brom-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan

8,70g (2,4-dibrom-3-metyl-phenoxy)-triisopropyl-silan (20,6mmol) được hòa tan trong 50mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 14,2mL ^{n}BuLi (22,7mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 phút, sau đó 6,1mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (30,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5o.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,57 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,37-1,27 (m, 15H), 1,13 (d, 18H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 55 (54), 83 (100), 139 (27), 425 (53), 427 (54).

Sản phẩm điều chế 5p: 1-[2-[2,3-Diclo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin

Bước A: 4-Brom-2,3-diclo-phenol

1,63g 2,3-diclophenol (10,0mmol) được hòa tan trong 30mL DCM và được làm lạnh đến 0°C. Sau đó 512 µL brom (10.0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được hỗn hợp chứa 6-brom-2,3-diclo-phenol và 4-brom-2,3-diclo-phenol.

MS (M-H): 239,0.

Bước B: 1-[2-(4-Brom-2,3-diclo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin

1,90g hỗn hợp chứa 6-brom-2,3-diclo-phenol và 4-brom-2,3-diclo-phenol (7,85mmol), 2,27g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (15,7mmol) và 4,12g PPh_3 (15,7mmol) được hòa tan trong 20mL toluene khô trong N_2, sau đó 3,62g ditertbutyl azodicarboxylat (15,7mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và các đồng phân cấu tạo được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải. Đồng phân mong muốn còn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng nước và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được 1-[2-(4-brom-2,3-diclo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,69 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,42-2,18 (m, 8H), 2,13 (s, 3H). MS (M+H): 367,0.

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

2,10g 1-[2-(4-brom-2,3-diclo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin (5,70mmol) được hòa tan trong 25mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 3,9mL ^{n}BuLi (6,28mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, sau đó 2,0mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (10,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng nước muối, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được

lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5p.
MS (M+H): 415,2.

Sản phẩm điều chế 5q: 1-[2-[[3-clo-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]oxy]etyl]-4-metyl-piperazin

Bước A: 5-Brom-3-clo-4-metyl-pyridin-2-ol
4,86g 5-brom-4-metyl-pyridin-2-ol (25,8mmol) được hòa tan trong 250mL THF, sau đó 4,49g NCS (33,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong bóng tối trong 45 phút. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được kết tinh ra khỏi Et_2O và heptan để thu được sản phẩm quá khối lượng, sản phẩm này được kết tinh ra khỏi 100mL MeCN để tạo ra 5-brom-3-clo-4-metyl-pyridin-2-ol.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,50 (br s, 1H), 7,74 (s, 1H), 2,36 (s, 3H). MS (M+H): 222,0, (M-H): 220,0.

Bước B: 1-[2-[(5-Brom-3-clo-4-metyl-2-pyridyl)oxy]etyl]-4-metyl-piperazin
2,326g 5-brom-3-clo-4-metyl-pyridin-2-ol (10,45mmol), 2,163g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (15,00mmol) và 3,935g PPh_3 (15,00mmol) được hòa tan trong 30mL toluen khô trong N_2, sau đó 3,454g ditertbutyl azodicarboxylat (15,00mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong N_2 trong 20 phút. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và các đồng phân cấu tạo được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải. Đồng phân rửa giải sớm hơn được thu hồi là 1-[2-[(5-brom-3-clo-4-metyl-2-pyridyl)oxy]etyl]-4-metyl-piperazin.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,24 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,48-2,15 (m, 11H), 2,12 (s, 3H). MS (M+H): 348,0.

Bước C: 1-[2-[[3-Clo-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]oxy]etyl]-4-metyl-piperazin

1,917g 1-[2-[(5-brom-3-clo-4-metyl-2-pyridyl)oxy]etyl]-4-metyl-piperazin (5,50mmol) được hòa tan trong 30mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 4,1mL ^{n}BuLi (6,60mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, sau đó 1,46mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (7,15mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng nước muối, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5q.

MS (M+H): 396,2.

Sản phẩm điều chế 5r: 1-[3-[2-Clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]propyl]-4-metyl-piperazin

Bước A: 3-(4-Brom-2-clo-3-metyl-phenyl)prop-2-yn-1-ol

17,43g 1-brom-3-clo-4-iot-2-metyl-benzen (52,60mmol, xem Bước A ở sản phẩm điều chế 5n), 3,37mL prop-2-yn-1-ol (57,86mmol), 369mg $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,53mmol) và 501mg đồng(I) iodua (2,63mmol) được hòa tan trong 100mL DIPA khô và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong N_2 trong 20 phút. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)prop-2-yn-1-ol.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,40 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,87 (t, 1H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 63 (35), 115 (100), 223 (56), 258 (15, [M^+]), 260 (18, [M^+]), 262 (5, [M^+]).

Bước B: 3-(4-Brom-2-clo-3-metyl-phenyl)prop-2-ynyl metansulfonat

5,427g 3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)prop-2-yn-1-ol (20,9mmol) và 4,37mL DIPEA (25,1mmol) được hòa tan trong 50mL DCM khô trong N_2, sau đó 1,78mL metansulfonyl clorua (23,0mmol) được bổ sung một cách cẩn thận và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế

bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)prop-2-ynyl metansulfonat.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,45 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Bước C: 1-[3-(4-Brom-2-clo-3-metyl-phenyl)prop-2-ynyl]-4-metyl-piperazin
4,31g 3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)prop-2-ynyl metansulfonat (12,8mmol) được hòa tan trong 120mL MeCN, và hỗn hợp được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy chứa 2,65g K_2CO_3 (19,2mmol), 14,2mL 1-metylpiperazin (127,7mmol) và 120mL MeCN. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó hỗn hợp được lọc và nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm. Nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được 1-[3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)prop-2-ynyl]-4-metyl-piperazin.
MS (M+H): 341,0.

Bước D: 1-[3-(4-Brom-2-clo-3-metyl-phenyl)propyl]-4-metyl-piperazin
1,51g 1-[3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)prop-2-ynyl]-4-metyl-piperazin (4,42mmol) được hòa tan trong 15mL AcOH, sau đó 500mg phospho đỏ và 10mL HI (dung dịch nước 67%) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 180°C trong 5 phút bằng bức xạ lò vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng hỗn hợp được trung hòa bằng NaOH 2M, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được 1-[3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)propyl]-4-metyl-piperazin.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,50 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 2,68 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,46-2,15 (m, 10H), 2,13 (s, 3H), 1,67 (quint, 2H). MS (M+H): 345,0.

Bước E: 1-[3-[2-Clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl] propyl]-4-metyl-piperazin
708mg 1-[3-(4-brom-2-clo-3-metyl-phenyl)propyl]-4-metyl-piperazin (2,04mmol) được hòa tan trong 10mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton

băng khô. 1,7mL ^{n}BuLi (2,70mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, sau đó 0,61mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolane (3,00mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng nước muối, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5r.
MS (M+H): 393,4.

Sản phẩm điều chế 5s: 1-[2-[2,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin

Bước A: 4-Brom-2,3-dimetyl-phenol
1,22g 2,3-dimetylphenol (10,0mmol) được hòa tan trong 50mL MeCN, sau đó 1,78g NBS (10,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 4-brom-2,3-dimetyl-phenol.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,24 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,68 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 77 (45), 91 (62), 121 (100), 200 (76, $[M]^+$), 202 (74, $[M]^+$).

Bước B: 1-[2-(4-Brom-2,3-dimetyl-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin
1,54g 4-brom-2,3-dimetyl-phenol (7,66mmol), 2,21g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (15,3mmol) và 6,03g PPh_3 (23,0mmol) được hòa tan trong 20mL toluen khô trong N_2, sau đó 5,29g ditertbutyl azodicarboxylat (23,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 45°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được 1-[2-(4-brom-2,3-dimetyl-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,31 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,70-2,38 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

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

2,10g 1-[2-(4-brom-2,3-dimetyl-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin (6,42mmol) được hòa tan trong 25mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 4,2mL ^{n}BuLi (6,74mmol trong hexan 1,6M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, sau đó 1,44mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (7,06mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng nước muối, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5s.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,46 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,48 (br s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (br s, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,26 (s, 12H).
MS (M+H): 375,4.

Sản phẩm điều chế 5t: 2-(4-Brom-3-clo-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

2,92g 1-brom-2-clo-4-iot-3-metyl-benzen (8,81mmol) được hòa tan trong 30mL THF khô trong N_2 và 4,8mL EtMgCl (9,69mmol trong THF 2M) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó 5,4mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (26,4mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5t.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,49 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Sản phẩm điều chế 5u: 1-[2-[2-Clo-3-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin

Bước A: 1-[2-(4-Brom-2-clo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin

10,373g (50mmol) 4-brom-2-clophenol, 14,442g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (100mmol) và 26,229g PPh_3 (100mmol) được hòa tan trong 250mL toluen, sau đó 23,027g ditertbutyl azodicarboxylat (100mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải

MS $(M+H)^+ = 333,0$.

Bước B: 1-[2-(4-Brom-2-clo-3-etyl-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin

2,0g (6mmol) 1-[2-(4-brom-2-clo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin được hòa tan trong 50mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 6mL LDA (12mmol trong THF 2M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ, sau đó 982mg (6,3mmol) iotetan được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm.

MS $(M+H)^+ = 360,8, 362,8$.

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

2099mg (5,8mmol) 1-[2-(4-brom-2-clo-3-etyl-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin được hòa tan trong 30mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô và 4,645mL BuLi (11,61mmol trong THF 2,5M) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ, sau đó 2,6mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (12,77mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5u.

MS: $(M+H)^+ = 409,2$

Sản phẩm điều chế 5v: 1-[2-[3-Brom-2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin

Bước A: (2-Clo-4-iot-phenoxy)-triisopropyl-silan

10,178g 2-clo-4-iotphenol (40,0mmol), 11,06g (80mmol) K_2CO_3 và 10,17mL TIPSCl (48,0mmol) được hòa tan trong 100mL ACN. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được (2-clo-4-iot-phenoxy)-triisopropyl-silan.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 63 (6.5), 93 (8), 155 (9), 170 (10), 281 (7), 297 (7.5), 311 (10), 339 (17), 367 (100), 368 (20), 369 (40), 370 (6.5), 410 (1.5, $[M^+]$).

Bước B: (3-Brom-2-clo-4-iot-phenoxy)-triisopropyl-silan

820mg (2-clo-4-iot-phenoxy)-triisopropyl-silan (2mmol) được hòa tan trong 10mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 1,15mL LDA (2,3mmol trong THF 2M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, sau đó 814mg (2,5mmol) 1,2-dibromtetracloetan được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được (3-brom-2-clo-4-iot-phenoxy)-triisopropyl-silan.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 63 (21), 79 (20), 93 (48), 195 (18), 248 (15), 250 (19), 445 (75), 447 (100), 448 (18), 449 (26), 488 (0.4, $[M^+]$).

Bước C: [3-Brom-2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan

900mg (3-brom-2-clo-4-iot-phenoxy)-triisopropyl-silan (1,84mmol) được hòa tan trong 10mL THF khô trong N_2 và 1,01mL EtMgCl (2,02mmol trong THF 2M) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó

0,47mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,3mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được [3-brom-2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,39 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 1,38 (s, 12H), 1,32 (m, 3H), 1,12 (d, 18H).

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

Chất trung gian tạo thành được hòa tan trong 10mL THF và 0,5mL dung dịch tetrabutylammoni florua 1M được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 3-brom-2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,97 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 1,28 (s, 12H).

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

133mg 3-brom-2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (0,4mmol) được hòa tan trong 5mL toluen, 82mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0,57mmol) và 149mg PPh_3 (0,57mmol) được bổ sung, sau đó 131mg ditertbutyl azodicarboxylat (0,57mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được 1-[2-[3-brom-2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy] etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5v).

MS: $(M+H)^+ = 459,2$.

Sản phẩm điều chế 5w: 1-[2-[2,3-Diclo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin

Bước A: 1-[2-(4-Brom-2,3-diclo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin

2,0g (6mmol) 1-[2-(4-brom-2-clo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5, Bước A) được hòa tan trong 50mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 6mL LDA (12mmol trong THF 2M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ, sau đó 3125mg (13,2mmol) hexacloetan được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được 1-[2-(4-brom-2,3-diclo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin.

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

1630mg (4,43mmol) 1-[2-(4-brom-2,3-diclo-phenoxy)etyl]-4-metyl-piperazin được hòa tan trong 20mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô và 3,9mL BuLi (THF 2,5M) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ, sau đó 2,1mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (10,2mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 5w.

MS: $(M+H)^+$ = 415,0, 417,0.

Sản phẩm điều chế 5x: (3-clo-2-xyano-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)boronic acid

Bước A: (4-brom-2-clo-3-iot-phenoxy)-triisopropyl-silan

10,91g (4-brom-2-clo-phenoxy)-triisopropyl-silan (sản phẩm điều chế 5c, Bước A) (30mmol) được hòa tan trong 100mL THF khô, sau đó được làm lạnh đến -78°C. Ở nhiệt độ này 20mL (1,8M trong THF, 1,2 eq) LDA được bổ sung trong 5 phút. Hỗn hợp tạo thành còn được khuấy trong 90 phút. Sau đó 9,89g (39mmol, 1,3 eq) I_2 được

bổ sung ở -78°C trong một lần. Sau 20 phút khuấy, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung dịch rửa giải để thu được (4-brom-2-clo-3-iot-phenoxy)-triisopropyl-silan.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,59 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 1,31 (m, 3H), 1,06 (d, 18H).

Bước B: 6-brom-2-clo-3-triisopropylsilyloxy-benzonitril

3,62g (4-brom-2-clo-3-iot-phenoxy)-triisopropyl-silan (7,40mmol) được hòa tan trong 20mL DMF khô và 0,795g (8,88mmol, 1,2 eq) CuCN được bổ sung, sau đó được khuấy qua đêm ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, và sau đó được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 6-brom-2-clo-3-triisopropylsilyloxy-benzonitril.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,41 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 1,31 (m, 3H), 1,13 (d, 18H).

Bước C: Axit (3-clo-2-xyano-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)boronic

1,50g 6-brom-2-clo-3-triisopropylsilyloxy-benzonitril (3,85mmol) được hòa tan trong 10mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C bằng axeton băng khô. 1,85mL nBuLi (4,63mmol, 2,5M trong hexan) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau đó 0,853mL trietyl borat (5,01mmol, 1,3 eq) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được axit (3-clo-2-xyano-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,52 (bs, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,07 (d, 18H).

Sản phẩm điều chế 5y: [2-clo-3-(metoxymetoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan

Bước A: 2-clo-3-triisopropylsilyloxy-phenol

Dung dịch được khuấy chứa 10,0g 2-clobenzen-1,3-diol (69,17mmol) trong 100mL MeCN khô được bổ sung 19,12g kali carbonat (138,35mmol, 2 eq) và 16,15mL TIPSCl (76,09mmol. 1,1 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Kali carbonat được loại bỏ bằng cách lọc, sau đó nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 2-clo-3-triisopropylsilyloxy-phenol dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,01 (t, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,62 (bs, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,14 (d, 18H).

Bước B: [2-clo-3-(metoxymetoxy)phenoxy]-triisopropyl-silan

4,70g 2-clo-3-triisopropylsilyloxy-phenol (15,62mmol) được hòa tan trong 50mL THF khô, và sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C dưới không khí argon. Sau đó 0,687g NaH (17,18mmol, 1,1 eq, 60% trong dầu khoáng) được bổ sung chậm và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ này. Sau khi bổ sung 1,41mL MOMCl (18,74mmol, 1,2 eq), hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng và được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất vô cơ được loại ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách lọc. Nước lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được [2-clo-3-(metoxymetoxy)phenoxy]-triisopropyl-silan ở dạng dầu màu vàng sáng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm nữa.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,03 (t, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,14 (d, 18H).

Bước C: [2-clo-3-(metoxymetoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan

5,39g [2-clo-3-(metoxymetoxy)phenoxy]-triisopropyl-silan (15,62mmol) được hòa tan trong 50mL THF khô, và sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C dưới không khí argon. Sau đó 7,50mL butyl lithi (18,74mmol, 1,2 eq, 2,5M trong hexan) được bổ

sung. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 90 phút. Chất trung gian ortho-lithi hóa được bổ sung 4,78mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (23,43mmol, 1,5 eq). Sau 30 phút khuấy ở -78°C, quan sát được sự chuyển hóa hoàn toàn. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được [2-clo-3-(metoxymetoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,52 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,35 (s, 12H), 1,33 (m, 3H), 1,14 (d, 18H).

Sản phẩm điều chế 6a: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl) propanoat

186,6g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetra-hydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4a) (310,3mmol) và 99,99g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (372,3mmol) được hòa tan trong 1,2L THF, sau đó 202,2g Cs_2CO_3 (620,6mmol) hòa tan trong 300mL nước được bổ sung. Sau đó 11,0g AtaPhos (15,51mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 8 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được thu hồi là sản phẩm điều chế 6a.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 1:1 Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang): 10,27 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,16/7,14 (d, 1H), 7,12 (m ,1H), 7,00 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,74/6,73 (t, 1H), 6,34/6,36 (d, 1H), 5,55/5,52 (m, 1H), 5,54/5,41 (dd, 1H), 4,06 (q, 2H), 3,68/3,54 (m, 2H), 3,10/3,07 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H),

1,98/1,90 (br s, 1H), 1,85/1,83 (s, 3H), 1,79 (br s, 2H), 1,64 (br s, 1H), 1,59 (br s, 1H), 1,54 (br s, 1H), 1,09/1,08 (t, 3H).
HRMS: (M+H) = 663,1728 và 663,1717.

Sản phẩm điều chế 6b: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl] propanoat

2,52g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 4b) (4,1mmol) và 2,2g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (8,2mmol) được hòa tan trong 30mL 1,4-dioxan, sau đó 2,67g Cs_2CO_3 (8,2mmol) hòa tan trong 15mL nước được bổ sung. Sau đó 284mg AtaPhos (0,41mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 100°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 7 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được thu hồi là sản phẩm điều chế 6b.
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,27 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,76-8,61 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (dm, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,30 (dm, 1H), 5,46 (dd, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,49 (dd, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).
HRMS: (M+H) = 671,1533.

Sản phẩm điều chế 6c: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl) propanoat

và

Sản phẩm điều chế 6q: Etyl (2R)-2-[(5R_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl) propanoat

174,0g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4c) (294,2mmol) và 94,81g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (353,0mmol) được hòa tan trong 1,18L THF, sau đó 191,7g Cs_2CO_3 (588,4mmol) hòa tan trong 300mL nước được bổ sung. Sau đó 10,41g AtaPhos (14,71mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 8 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải.

Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6q.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 1:1 Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang): 10,44 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,02/7,00 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,95/6,94 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,21/6,19 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,71 (t, 1H), 5,55/5,49 (t, 1H), 5,47/5,34 (dd, 1H), 4,10 (q, 1H), 4,08 (q, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,23 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 2,22/2,21 (t, 3H), 2,03-1,49 (m, 6H), 1,11/1,10 (t, 3H).

HRMS: (M+H) = 653,1518

Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6c.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 1:1 Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang): 10,40 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,81/6,80 (t, 1H), 6,38/6,36 (d, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,69 (t, 1H), 5,56/5,52 (t, 1H), 5,56/5,43 (dd, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 1,95/1,94 (s, 3H), 1,82-1,51 (m, 6H), 1,09 (t, 3H).

HRMS: (M+H) = 653,1485 và 653,1492.

Sản phẩm điều chế 6d: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl) propanoat

36,3g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4d) (63,3mmol) và 18,7g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (69,6mmol) được hòa tan trong 400mL THF, sau đó 32,6g Cs_2CO_3 (100,0mmol) hòa tan trong 100mL nước được bổ sung. Sau đó 1,8g AtaPhos (2,5mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 8 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6d.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 1:1 Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang): 10,40 (s, 1H), 8,58/8,57 (s, 1H), 7,80/7,79 (d, 1H), 7,15 (tm, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,39 (dm, 1H), 5,69 (dm, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,55/5,43 (ddd, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,13 (td 1H), 2,36 (m, 1H), 1,94/1,93 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,71-1,48 (m, 3H), 1,09 (td, 3H).

MS: $(M+H)^+$ = 635,0.

Sản phẩm điều chế 6e: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

2,013g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4e) (4,0mmol) và 1,396g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (5,2mmol) được hòa tan trong 16mL 1,4-dioxan, sau đó 2,607g Cs_2CO_3 (8,0mmol)

hòa tan trong 4mL nước được bổ sung. Sau đó 57mg AtaPhos (0,08mmol) được bổ sung, được tráng bằng nitơ, và được gia nhiệt ở 110°C bằng bức xạ lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 5 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6e.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,40 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,18 (td, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,40 (dd, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,07 (t, 3H).

HRMS: (M+H) = 565,1187.

Sản phẩm điều chế 6f: Etyl (2R)-2-[6-(5-clo-2-furyl)-(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy] phenyl]propanoat

11,11g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(5-clo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 4f) (17,28mmol) và 7,0g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (26,0mmol) được hòa tan trong 100mL 1,4-dioxan, sau đó 11,4g Cs_2CO_3 (35,0mmol) hòa tan trong 50mL nước được bổ sung. Sau đó 1,22g AtaPhos (1,73mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 6 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6f.

MS: (M+H) = 705,0.

Sản phẩm điều chế 6g: Etyl (2R)-2-[6-(5-clo-2-furyl)-(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl] metoxy]phenyl]propanoat

547mg etyl (2R)-2-[5-brom-6-(5-clo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 4g) (0,752mmol) và 403mg 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (1.5mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa 5mL THF và 5mL 1,4-dioxan, sau đó 652mg Cs_2CO_3 (2,0mmol) hòa tan trong 5mL nước được bổ sung. Sau đó 53g AtaPhos (0,075mmol) được bổ sung, được tráng bằng nitơ, được gia nhiệt ở 100°C bằng bức xạ lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 6 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6g.

MS: (M+H) = 669,0.

Sản phẩm điều chế 6h: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

22,0g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4h) (34,84mmol) và 11,23g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (41,80mmol) được hòa tan trong 200mL THF, sau đó 34,05g Cs_2CO_3 (104,5mmol) hòa tan trong 200mL nước được bổ sung. Sau đó 2,46g AtaPhos (3,48mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng

với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 7 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6h.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 1:1 Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang): 10,30 (s, 1H), 8,61/8,60 (s, 1H), 7,26/7,23 (d, 1H), 7,19/7,17 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,56/5,53 (m, 1H), 5,53/5,42 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,68/3,56 (m, 2H), 3,59/3,58 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,03-1,89 (br s, 1H), 1,86/1,84 (s, 3H), 1,79 (br s, 2H), 1,71-1,48 (br s, 3H), 1,10 (td, 3H).

MS: (M+H) = 693,0.

Sản phẩm điều chế 6i: Metyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat

và

Sản phẩm điều chế 6n: Metyl (2R)-2-[($5R_a$)-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat

13,17g metyl (2R)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 4i) (28,12mmol) và 10,57g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (39,37mmol) được hòa tan trong 100mL 2-Me-THF, sau đó 40mL TBAOH (dung dịch nước 1M) được bổ sung. Sau đó 893mg AtaPhos (1,406mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và 1mL HCl (dung dịch nước 2M), sau đó hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6n.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):10,22 (br,s 1H), 8,53 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,66 (m, 2H), 5,45 (dd, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,93 (dd, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

HRMS: (M+H) = 483,1137.

Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6i.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,26 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 5,30 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,54 (dd, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

HRMS: (M+H) = 483,1126.

Sản phẩm điều chế 6j: Metyl (2R)-2-[6-etyl-(5S_a)-5-(4-hydroxy-2-metyl-phenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat

và

Sản phẩm điều chế 6o: Metyl (2R)-2-[6-etyl-(5R_a)-5-(4-hydroxy-2-metyl-phenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat

2,25g metyl (2R)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 4i) (2,67mmol) và 1,76g 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (8,0mmol) được hòa tan trong 15mL 2-Me-THF, sau đó 2,75g Ag_2CO_3 (10,0mmol) được bổ sung. Sau đó 309mg $Pd(PPh_3)_4$ (0,267mmol) được bổ sung, được tráng bằng nitơ, được gia nhiệt ở 100°C bằng bức xạ lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 5 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6j.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,44 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,47 (dd, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

HRMS: (M+H) = 449,1509.

Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6o.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,66 (m, 2H), 5,28 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,58 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,14 (st, 3H).

HRMS: (M+H) = 449,1540.

Sản phẩm điều chế 6k: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

5,0g etyl (2R)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4j) (9,33mmol) và 3,22g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (12,0mmol) được hòa tan trong 60mL THF, sau đó 6,52g Cs_2CO_3 (20,0mmol) hòa tan trong 20mL nước được bổ sung. Sau đó 330mg AtaPhos (0,466mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 65°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 8 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6k.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 1:1 Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang): 10,24 (br s, 1H), 8,52/8,51 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,01 (dm, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,55/5,51 (m, 1H), 5,50 (dd, 1H), 5,37 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,98/1,97 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,68-1,47 (m, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,06 (td, 3H).

MS: (M+H) = 597,2.

Sản phẩm điều chế 6l: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

472mg etyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4k) (0,90mmol) và 403mg 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (1,5mmol) được hòa tan trong 10mL 1,4-dioxan, sau đó 652mg Cs_2CO_3 (2,0mmol) hòa tan trong 2mL nước được bổ sung. Sau đó 64mg AtaPhos (0,09mmol) được bổ sung, được tráng bằng nitơ, được gia nhiệt ở 110°C bằng bức xạ lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 5 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6l.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):10,34 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (dm, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,19 (dm, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,01 (dd, 1H), 2,49 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,07 (t, 3H).

HRMS: (M+H) = 537,1247.

Sản phẩm điều chế 6m: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

10,59g etyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4l) (17,87mmol) và 5,76g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (21,45mmol) được hòa tan trong 100mL THF, sau đó 11,64g Cs_2CO_3 (35,74mmol) hòa tan trong 30mL nước được bổ sung. Sau đó 1,26g AtaPhos (1,79mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 60C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với

diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 8 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6m.
MS: (M+H) = 607,0.

Sản phẩm điều chế 6p: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat
9,18g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-brom-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4o) (14,82mmol) và 5,17g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (19,26mmol) được hòa tan trong 50mL THF, sau đó 6,52g Cs_2CO_3 (20mmol) hòa tan trong 20mL nước được bổ sung. Sau đó 525mg AtaPhos (0,74mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 8 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6p.
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 1:1 Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang): 10,33 (br s, 1H), 8,63/8,62 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19/7,17 (d, 1H), 7,13 (m ,2H), 7,00 (m, 2H), 6,76/6,76 (dd, 1H), 6,34/6,29 (d, 1H), 5,56/5,53 (m, 1H), 5,54/5,42 (dd, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,68/3,54 (m, 2H), 3,11/3,08 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,86/1,84 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,72-1,45 (m, 3H), 1,09/1,08 (t, 3H).

MS: (M+H) = 681,0

Sản phẩm điều chế 6r: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]phenyl]propanoat

7,22g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 4p) (12,00mmol) và 4,83g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (18,00mmol) được hòa tan trong 60mL dioxan, sau đó 7,82g Cs_2CO_3 (24,00mmol) hòa tan trong 30mL nước được bổ sung. Sau đó 708mg AtaPhos (1,00mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 6 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6r.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,25 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,43 (dd, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 6s: Etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl] propanoat (Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang)

9,17g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 4s) (15,35mmol) và 4,95g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế

5a) (18,42mmol) được hòa tan trong 50mL THF, sau đó 15,00g Cs_2CO_3 (46,05mmol) hòa tan trong 50mL nước được bổ sung. Sau đó 1,09g AtaPhos (1,54mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và hỗn hợp được pha loãng với nước muối. Độ pH được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 6s ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,26 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 3H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,82-6,68 (m, 1H), 6,33/6,19 (dd, 1H), 5,36/5,29 (dd, 1H), 4,83-4,64 (m, 2H), 4,09/4,04 (q, 2H), 3,15/3,01 (dd, 1H), 2,50/2,37 (dd, 1H), 2,32/1,85 (s, 3H), 1,11/1,07 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 6t: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl) propanoat

9,18g etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-brom-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4t) (14,82mmol) và 5,17g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (19,26mmol) được hòa tan trong 50mL THF, sau đó 6,52g Cs_2CO_3 (20mmol) hòa tan trong 20mL nước được bổ sung. Sau đó 525mg AtaPhos (0,74mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 8 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6t.

HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{31}ClF_2N_2O_6S$: 680,1559; thực nghiệm: 681,1618 và 681,1624 của hai đồng phân.

Sản phẩm điều chế 6u: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

1,407g (2mmol) sản phẩm điều chế 4u và 699mg 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (2,6mmol) được hòa tan trong 25mL THF, sau đó 912mg Cs_2CO_3 (2,8mmol) hòa tan trong 15mL nước được bổ sung. Sau đó 71mg AtaPhos (0,1mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 90°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 6 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6u.

MS: $(M+H)^+$ = 764,6.

Sản phẩm điều chế 6v: etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXXIV) và sản phẩm điều chế 5a làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được sản phẩm điều chế 6v là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

MS (ESI+): 777,2

Sản phẩm điều chế 6w: Etyl (2R)-2-[(5Ra)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

186,6g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4a) (310,3mmol) và 99,99g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (372,3mmol) được hòa tan trong 1,2L THF, sau đó 202,2g Cs_2CO_3 (620,6mmol) hòa tan trong 300mL nước được bổ sung. Sau đó 11,0g AtaPhos (15,51mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 8 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 6w.

HRMS: (M+H) = 663,1717 và 663,1746

Sản phẩm điều chế 6x: etyl (2S)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

186,6g etyl (2S)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetra-hydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4w) (310,3mmol) và 99,99g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (372,3mmol) được hòa tan trong 1,2L THF, sau đó 202,2g Cs_2CO_3 (620,6mmol) hòa tan trong 300mL nước được bổ sung. Sau đó 11,0g AtaPhos (15,51mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 8 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và sản phẩm được tinh

chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 6x ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.
MS: (M+H) = 663,2.

Sản phẩm điều chế 7a: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

132,3g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6a) (199,5mmol), 43,17g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (299,3mmol) và 94,20g PPh_3 (359,1mmol) được hòa tan trong 1L toluen khô, sau đó 78,09g ditertbutyl azodicarboxylat (339,2mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. 980mL toluen được làm bay hơi, sau đó 500mL Et_2O được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy và rung siêu âm. Các tinh thể màu trắng kết tủa được lọc, được rửa bằng Et_2O để thu 65.9g triphenylphosphinoxit tinh khiết. Nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7a.
MS: $(M+H)^+$ = 789,2.

Sản phẩm điều chế 7b: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

4,94g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6a) (7,5mmol), 1,34g 2-(dimetylamino)etanol (15mmol) và 3,94g PPh_3 (15mmol) được hòa tan trong 30mL toluen khô, sau đó 3,45g ditertbutyl azodicarboxylat (15mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7b.

MS: $(M+H)^+ = 734,2$.

Sản phẩm điều chế 7c: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

11,55g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6c) (7,5mmol), 5,77g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (40mmol), và 10,49g PPh_3 (40mmol) được hòa tan trong 100mL toluen khô, sau đó 9,21g ditertbutyl azodicarboxylat (40mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7c.

MS: $(M+H)^+ = 695,2$.

Sản phẩm điều chế 7d: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

2,87g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6c) (5,05mmol), 1,35g 2-(dimetylamino)etanol (15,15mmol) và 3,98g PPh_3 (15,15mmol) được hòa tan trong 100mL toluen khô, sau đó 3,49g ditertbutyl azodicarboxylat (15,15mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7d.

MS: $(M+H)^+ = 724,2$.

Sản phẩm điều chế 7e: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

19,05g etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6d) (30mmol), 8,65g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (60mmol) và 15,74g PPh_3 (60mmol) được hòa tan trong 200mL toluen khô, sau đó 13,81g ditertbutyl azodicarboxylat (60mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7e.
MS: $(M+H)^+$ = 761,2.

Sản phẩm điều chế 7f: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat
13,5g etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6h) (13,5mmol), 5,62g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (39mmol) và 10,22g PPh_3 (39mmol) được hòa tan trong 250mL toluen khô, sau đó 10,22g ditertbutyl azodicarboxylat (39mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7f.
MS: $(M+H)^+$ = 819,0.

Sản phẩm điều chế 7g: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat
9,86g etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6k) (6,46mmol), 1,73g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (12,0mmol) và 3,15g PPh_3 (12,0mmol) được hòa tan trong 40mL toluen khô, sau đó 2,76g ditertbutyl

azodicarboxylat (12,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7g.
MS: $(M+H)^+ = 723,2$.

Sản phẩm điều chế 7h: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat
6,60g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6m) (10,87mmol), 2.88g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (20mmol) và 5,25g PPh_3 (20mmol) được hòa tan trong 450mL toluen khô, sau đó 4,61g ditertbutyl azodicarboxylat (20mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7h.
MS: $(M+H)^+ = 733,2$.

Sản phẩm điều chế 7i: Etyl (2R)-2-[6-(5-clo-2-furyl)-5-($5S_a$)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy]phenyl]propanoat
5,30g etyl (2R)-2-[6-(5-clo-2-furyl)-5-($5S_a$)-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy]phenyl] propanoat (sản phẩm điều chế 6f) (7,5mmol), 2,16g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (15mmol) và 3,93g PPh_3 (15mmol) được hòa tan trong 30mL toluen khô, sau đó 3,45g ditertbutyl azodicarboxylat (15mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7i.
MS: $(M+H)^+ = 831,0$.

Sản phẩm điều chế 7j: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

6,85g etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(3,4-diflophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6p) (10,06mmol), 2,90g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (20,12mmol) và 5,27g PPh_3 (20,12mmol) được hòa tan trong 20mL toluen khô, sau đó 4,63g ditertbutyl azodicarboxylat (20,12mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7j.

MS: $(M+H)^+ = 681,0$.

Sản phẩm điều chế 7k: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

Bước A: 5-Brom-4-clo-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

9,39g 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a) (25mmol), 9,00g 2-(2,3-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (37,5mmol), 16,29g Cs_2CO_3 (50mmol), và 0,912g Pd(dppf)Cl_2 (1,25mmol) được nạp vào bình 250mL. 100mL THF và 50mL nước được bổ sung, và sau đó được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,07 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,46 (m, 2H).

HRMS được tính toán đối với $C_{12}H_4BrClF_2N_2S$: 359,8935, thực nghiệm: 360,9013 (M+H).

Bước B: Etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

8,3g 5-brom-4-clo-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (23mmol), 7,48g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(R)) (25,4mmol) và 26,23g Cs_2CO_3 (80,5mmol) được nạp vào bình 250mL. 100mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, độ pH được đưa đến khoảng 6-7 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm của Bước B ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,71 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 5,83/5,71 (dd, 1H), 5,60/5,56 (t, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,75-3,18 (m, 4H), 1,99-1,56 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,15/1,16 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{28}H_{25}BrF_2N_2O_5S$: 618,0636, thực nghiệm: 619,0695 (M+H).

Bước C: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2,3-diflo phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

8,75g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-brom-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (14,1mmol) và 4,92g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (18,3mmol) được hòa tan trong 50mL THF, sau đó 6,11g Cs_2CO_3 (18,8mmol) hòa tan trong 20mL nước được bổ sung. Sau đó 0,5g AtaPhos (0,7mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong N_2 ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột

nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải. Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm của Bước C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 1:1 Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang): 10,24 (br s, 1H), 8,66/8,65 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,38/6,32 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,45 (dd, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,68/3,54 (m, 2H), 3,32 (dd, 1H), 2,47 (dd, 1H), 2,06-1,48 (m, 6H), 1,90/1,88 (s, 3H), 1,07/1,06 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{31}ClF_2N_2O_6S$: 680,1559, thực nghiệm: 681,1618/681,1624 (M+H).

Bước D: Etyl (2R)-2-[(5S$_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

6,49g etyl (2R)-2-[(5S$_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2,3-diflophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (9,5mmol), 2,75g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (19mmol) và 4,98g PPh_3 (19mmol) được hòa tan trong 20mL toluen khô, sau đó 4,38g ditertbutyl azodicarboxylat (19mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7k.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 1:1 Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang): 8,67 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 3H), 7,13 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,33/6,28 (d, 1H), 5,54/5,51 (m, 1H), 5,45 (dd, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,68/3,54 (m, 2H), 3,02/2,99 (dd, 1H), 2,69 (t, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,46 (br s, 4H), 2,22 (br s, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,03-1,46 (m, 6H), 1,93/1,92 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{45}ClF_2N_2O_6S$: 806,2716, thực nghiệm: 807,2763/807,2793 (M+H).

Sản phẩm điều chế 7l: Etyl (2R)-2-[(5Sa)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(dimetylamino) etoxy]phenyl]-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

6,85g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2,3-diflophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6t) (10,06mmol), 1,793g N,N-dimetyletanolamin (20,12mmol) và 5,27g PPh_3 (20,12mmol) được hòa tan trong 20mL toluen khô, sau đó 4,63g ditertbutyl azodicarboxylat (20,12mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7l.

MS: $(M+H)^+ = 752,6$.

Sản phẩm điều chế 7m: Etyl (2R)-2-[(5Sa)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

862mg etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6a) (1,3mmol), 338mg N-(2-hydroxyetyl)piperazin (2,6mmol) và 682mg PPh_3 (2,6mmol) được hòa tan trong 25mL toluen khô, sau đó 600mg ditertbutyl azodicarboxylat (2,6mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi, sau đó 5mL Et_2O được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy và rung siêu âm. Các tinh thể kết tủa màu trắng được lọc, được rửa bằng Et_2O. Nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7m.

MS: $(M+H)^+ = 775,2$.

Sản phẩm điều chế 7n: Etyl (2R)-2-[(5Sa)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

862mg etyl (2R)-2-[(5Sa)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6a) (1,3mmol), 411mg 2-(4-etylpiperazin-1-yl)etanol (2,6mmol) và 682mg PPh_3 (2,6mmol) được hòa tan trong 25mL toluen khô, sau đó 600mg ditertbutyl azodicarboxylat (2,6mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi, sau đó 5mL Et_2O được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy và rung siêu âm. Các tinh thể kết tủa màu trắng được lọc, được rửa bằng Et_2O (PPh_3O). Nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7n.
MS: $(M+H)^+$ = 802,4, 803,4.

Sản phẩm điều chế 7o: Etyl (2R)-2-[($5R_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat
132,3g etyl (2R)-2-[($5R_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6w) (199,5mmol), 43,17g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (299,3mmol) và 94,20g PPh_3 (359,1mmol) được hòa tan trong 1L toluen khô, sau đó 78,09g ditertbutyl azodicarboxylat (339,2mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. 980mL toluen được làm bay hơi, sau đó 500mL Et_2O được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy và rung siêu âm. Các tinh thể kết tủa màu trắng được lọc, được rửa bằng Et_2O để thu 65,9g triphenylphosphinoxit tinh khiết. Nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7o.
MS: $(M+H)^+$ = 789,2.

Sản phẩm điều chế 7p: Etyl (2S)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

132,3g etyl (2S)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6x) (199,5mmol), 43,17g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (299,3mmol) và 94,20g PPh_3 (359,1mmol) được hòa tan trong 1L toluen khô, sau đó 78,09g ditertbutyl azodicarboxylat (339,2mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. 980mL toluen được làm bay hơi, sau đó 500mL Et_2O được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy và rung siêu âm. Các tinh thể kết tủa màu trắng được lọc, được rửa bằng Et_2O để thu 65.9g triphenylphosphinoxit tinh khiết. Nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 7p.

MS: $(M+H)^+ = 789,2$.

Sản phẩm điều chế 8a: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

199,5mmol etyl (2R)-2-[($5S_a$)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yl-oxyphenyl)-propanoat (sản phẩm điều chế 7a) được hòa tan trong 1L EtOH, sau đó 1L HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết EtOH được làm bay hơi, sau đó Et_2O được bổ sung và muối HCl kết tủa (chất rắn màu trắng) được lọc, được rửa bằng Et_2O. Muối HCl được xử lý cẩn thận với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng DCM, Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu sản phẩm điều chế 8a.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,53 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,46 (dd, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,53 (br s, 4H), 2,44 (dd, 1H), 2,36 (br s, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{38}ClFN_4O_5S$: 704,2235, thực nghiệm: 705,2288 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8b: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat

5,60mmol etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 7b) được hòa tan trong 40mL EtOH, sau đó 20mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung một cách cẩn thận và hỗn hợp được chiết bằng DCM, Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8b.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,53 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,71 (dm, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,18 (dm, 1H), 5,46 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,69 (t, 2H), 2,43 (dd, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,88 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{33}ClFN_3O_5S$: 649,1813, thực nghiệm: 650,1887 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8c: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

184mmol etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 7c) được hòa tan trong 1L EtOH, sau đó 1L HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết the EtOH được làm bay hơi, sau đó Et_2O được bổ sung và muối HCl kết tủa (chất rắn màu trắng) được lọc, được rửa bằng Et_2O. được xử lý cẩn thận với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng DCM, Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và

được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8c.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,55 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,72 (t, 1H), 5,47 (dd, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,77 (t, 2H), 2,53 (br s, 4H), 2,35 (dd, 1H), 2,30 (br s, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{36}ClFN_4O_6S$: 694,2028, thực nghiệm: 695,2106 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8d: Etyl (2R)-2-[(5S$_a$)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

30mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung vào 1,5mmol etyl (2R)-2-[(5S$_a$)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 7d) và hỗn hợp được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng cẩn thận với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và hỗn hợp được chiết bằng DCM, Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8d.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,56 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,99 (td, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,59 (td, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,71 (t, 1H), 5,48 (dd, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,96 (dd, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,35 (dd, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{31}ClFN_3O_6S$: 639,1606, thực nghiệm: 640,1679 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8e: Etyl (2R)-2-[(5S$_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat

30mmol etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 7e) được hòa tan trong 200mL EtOH, sau đó 200mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8e.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,55 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,48 (dd, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,51 (br s, 4H), 2,34 (dd, 1H), 2,31 (br s, 4H), 2,13 (br s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676,2122, thực nghiệm: 677,2194 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8f: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-6-(5-clo-2-furyl)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

200mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung vào 7mmol etyl (2R)-2-[6-(5-clo-2-furyl)-5-(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 7i) và hỗn hợp được khuấy ở 80°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8f.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,56 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,48 (dd, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,58 (br s, 4H), 2,44 (br s, 4H), 2,35 (dd, 1H), 2,23 (br s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{36}Cl_2N_4O_6S$: 710,1733, thực nghiệm: 711,1797 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8g: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

19mmol etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 7f) được hòa tan trong 300mL EtOH, sau đó 150mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8g.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,57 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,97 (td, 1H), 6,93 (ddd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,46 (dd, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,72 (br s, 4H), 2,68 (br s, 4H), 2,41 (dd, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,07 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{40}ClFN_4O_6S$: 734,2341, thực nghiệm: 735,2406 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8h: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

6mmol etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 7g) được hòa tan trong 100mL EtOH, sau đó 40mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Dung dịch $NaHCO_3$ bão

hòa được bổ sung và phản ứng được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8h.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,53 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,58 (t, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,49 (br s, 4H), 2,41 (dd, 1H), 2,27 (br s, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{39}ClFN_4O_5S$: 638,2330, thực nghiệm: 639,2377 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8i: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

10mmol etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 7h) được hòa tan trong 100mL EtOH, sau đó 40mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết EtOH được làm bay hơi, sau đó dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8i.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,53 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (dm, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,05 (dm, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 2,97 (dd, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,51 (br s, 4H), 2,42 (dd, 1H), 2,26 (br s, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648,2173, thực nghiệm: 649,2275 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8j: Etyl (2R)-2-[5-[5-clo-4-metyl-6-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-3-pyridyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang)

Bước A: Etyl (2R)-2-[5-[5-clo-4-metyl-6-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-3-pyridyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

1,504g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4a) (2,50mmol) và 1,052g 1-[2-[[3-clo-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]oxy]etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5q) (2,66mmol) được hòa tan trong 15mL THF, sau đó 1,63g Cs_2CO_3 (5,00mmol) hòa tan trong 5mL nước được bổ sung. Sau đó 177mg AtaPhos (0,25mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được chiết bằng DCM, Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B: Etyl (2R)-2-[5-[5-clo-4-metyl-6-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-3-pyridyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang)

Etyl (2R)-2-[5-[5-clo-4-metyl-6-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-3-pyridyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat thu được được hòa tan trong 50mL EtOH, sau đó 10mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung cẩn thận và hỗn hợp được chiết bằng DCM, Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8j ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,57 (br s, 1H), 8,65/8,64 (s, 1H), 8,07/7,68 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,98/6,96 (td, 1H), 6,72/6,70 (dd, 1H), 6,54/6,48 (td, 1H), 6,29/6,05 (dd, 1H), 5,55/5,42 (dd, 1H), 4,60-4,41 (m, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,05/2,92 (dd, 1H), 2,72/2,69 (t, 2H), 2,48-2,12 (m, 9H), 2,09 (s, 3H), 2,08/1,90 (s, 3H), 1,10/1,05 (t, 3H).
MS (M+H): 706,2.

Sản phẩm điều chế 8k: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

7,85g etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 7j) (9,72mmol) được hòa tan trong 70mL EtOH, sau đó 50mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết EtOH được làm bay hơi sau đó nước và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8k.
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,54 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,46 (dd, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,50 (br s, 4H), 2,43 (dd, 1H), 2,25 (br s, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{37}ClF_2N_4O_5S$: 722,2141, thực nghiệm: 723,2211 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8l: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Bước A: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

12,47g etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetra-hydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4a) (20,7mmol) và 8,20g 2-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (sản phẩm điều chế 5d) (29,0mmol) được hòa tan trong 145mL THF, sau đó 13,50g Cs_2CO_3 (41,50mmol) hòa tan trong 48mL nước được bổ sung. Sau đó 1,17g AtaPhos (1,66mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi và phần còn lại được pha loãng với nước muối. Độ pH được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải. Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat.

Bước B: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong 300mL EtOH, sau đó 150mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết EtOH được làm bay hơi, sau đó dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung một cách cẩn thận, và hỗn hợp được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8l.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,22 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,45 (dd, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,91 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{31}H_{26}ClFN_2O_5S$: 592,1235; thực nghiệm 593,1307 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8m: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

9,72mmol etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 7k) được hòa tan trong 70mL EtOH, sau đó 60mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước đá và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8m.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,54 (br s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,52 (t, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,47 (dd, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,53 (dd, 1H), 2,51 (br s, 4H), 2,39 (br s, 4H), 2,19 (br s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,04 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{37}ClF_2N_4O_5S$: 722,2141; thực nghiệm 723,2177 (M+H).

Sản phẩm điều chế 8n: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(dimetylamino)etoxy] phenyl]-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat

7,85g etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-dimetylaminoetoxy]phenyl]-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 7l) (9,72mmol) được hòa tan trong 70mL EtOH, sau đó 50mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết EtOH được làm bay hơi sau đó nước và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 8n.

MS: $(M+H)^+ = 667,8$.

Sản phẩm điều chế 8o: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(piperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat

900mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yl-oxyphenyl)-propanoat (sản phẩm điều chế 7m) được hòa tan trong 5mL EtOH, sau đó 5mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết EtOH được làm bay hơi, sau đó Et_2O được bổ sung và muối HCl kết tủa (chất rắn màu trắng) được lọc, được rửa bằng Et_2O. Muối HCl được xử lý cẩn thận với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng DCM, Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm điều chế 8o.

MS: $(M+H)^+ = 691,0$.

Sản phẩm điều chế 8p: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl) etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

952mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy]-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yl-oxyphenyl)-propanoat (sản phẩm điều chế 7n) được hòa tan trong 5mL EtOH, sau đó 5mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết EtOH được làm bay hơi, sau đó Et_2O được bổ sung và muối HCl kết tủa (chất rắn màu trắng) được lọc, được rửa bằng Et_2O. Muối HCl được xử lý cẩn thận với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng DCM, Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm điều chế 8p.

MS: $(M+H)^+ = 719,2$.

Sản phẩm điều chế 8q: Etyl (2R)-2-[(5R_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

199,5mmol etyl (2R)-2-[(5R_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yl-oxyphenyl)-propanoat (sản phẩm điều chế 7o) được hòa tan trong 1L EtOH, sau đó 1L HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết EtOH được làm bay hơi, sau đó Et_2O được bổ sung và muối HCl kết tủa (chất rắn màu trắng) được lọc, được rửa bằng Et_2O. Muối HCl được xử lý cẩn thận với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng DCM, Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm điều chế 8q.

MS: (M+H) = 705,2.

Sản phẩm điều chế 8r: Etyl (2S)-2-[(5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat

199,5mmol etyl (2S)-2-[(5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yl-oxyphenyl)-propanoat (sản phẩm điều chế 7p) được hòa tan trong 1L EtOH, sau đó 1L HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết EtOH được làm bay hơi, sau đó Et_2O được bổ sung và muối HCl kết tủa (chất rắn màu trắng) được lọc, được rửa bằng Et_2O. Muối HCl được xử lý cẩn thận với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm điều chế 8r.

MS: (M+H) = 705,2.

Trừ khi có chỉ định lhacs, hầu hết các hợp chất của sản phẩm điều chế 9aa đến 9er thu được bằng cách sử dụng các Quy trình chung 9A đến 9H được mô tả dưới đây.

Quy trình chung 9A:

Axetal thích hợp (1,0 eq.) được khuấy với dung dịch HCl 2N (3mL/mmol) ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, sau đó NaOH (5,7 eq.) được bổ sung từng phần. Độ pH được điều chỉnh đến 8 sử dụng Dung dịch K_2CO_3 10%, sau đó natri nohydrua (2,0 eq.) được bổ sung từng phần trong khi giữ nhiệt độ dưới 5°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung 9B:

Axetal thích hợp (1,0 eq.) được khuấy với dung dịch HCl 1N (3mL/mmol) ở 50°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, sau đó NaOH (2,85 eq.) được bổ sung từng phần. Độ pH được điều chỉnh đến 8 sử dụng dung dịch K_2CO_3 10%, sau đó natri bohydrua (2,0 eq.) được bổ sung từng phần trong khi giữ nhiệt độ dưới 5°C và được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung 9C:

Hỗn hợp chứa amidin hydroclorua thích hợp (1,2 eq.) và (E)-4-(dimetylamino)-1,1-dimetoxy-but-3-en-2-on (sản phẩm điều chế 9a1, 1,0 eq.) trong metanol khô được bổ sung từng phần (0,5mL/mmol) natri metoxit (1,2 eq.) và hỗn hợp được khuấy ở 75°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được cô cạn dưới áp suất giảm. Bổ sung nước vào phần còn lại và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung 9D:

Hỗn hợp chứa hydrazin hydroclorua (1,2 eq.) thích hợp và (E)-4-(dimetylamino)-1,1-dimetoxy-but-3-en-2-on (sản phẩm điều chế 9a1, 1,0 eq.) trong metanol khô được bổ sung từng phần (0,5mL/mmol) natri metoxit (1,2 eq.) và hỗn hợp được khuấy ở 75°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được cô cạn dưới áp suất giảm. Bổ sung nước vào phần còn lại và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung 9E:

Dung dịch chứa dẫn xuất metylsulfonyl thích hợp (sản phẩm điều chế 9a3 1,0 eq.) trong axetonitril khô (3ml/mmol) được bổ sung K_2CO_3 (2,0 eq.) và amin (1,5 eq.) thích hợp, và được khuấy ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được lọc, chất kết tủa được rửa bằng EtOAc, sau đó nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung 9F:

Dung dịch chứa 1H-pyrazol (1,0 eq.) trong DMF (0,5mL/mmol) được bổ sung KOH (1,0 eq.), sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, và hợp chất chứa halogen thích hợp được bổ sung (1,0 eq.) từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với DCM và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung 9G:

Huyền phù chứa natri hydua (1,10 eq.) trong tetrahydrofuran (0,20mL/mmol) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa pyrazol (1,0 eq.) trong tetrahydrofuran (0,12mL/mmol), trong khi nhiệt độ được giữ dưới 20°C. Sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hợp chất chứa halogen thích hợp (1,20 eq.) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp

phản ứng được đun hồi lưu trong 15 giờ. Sau khi hoàn thành, chất kết tủa tạo thành được lọc, nước lọc được cô cạn, sau đó phần còn lại được rót vào hỗn hợp chứa nước và etyl axetat. Các pha được tách ra, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chưng cất.

Quy trình chung 9H:

Dung dịch chứa alkyl pyrazol (1,0 eq.) thích hợp trong tetrahydrofuran khô (1,5mL/mmol) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (1,10 eq.) ở -70°C. Hỗn hợp được khuấy thêm ở cùng nhiệt độ trong 30 phút; sau đó cho phép làm ấm lên 0°C trong khoảng 30 phút, và được làm lạnh trong một chậu đá khô. N,N-dimetylformamit (1,10 eq.) được bổ sung từng giọt ở -70°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh đến 15°C, và dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp ở 15°C, sau đó hỗn hợp được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa. Các pha được tách ra, lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm nữa.

Dung dịch chứa aldehyt thô thích hợp (1,0 eq.) trong etanol (0,5mL/mmol) được bổ sung từng giọt natri bohydrua (1,30 eq.) ở -15°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót lên đá vụn và được khuấy trong 16 giờ. Chất kết tủa được lọc, và nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm. Pha dầu được tách ra, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, và được cô cạn đến khô.

Sản phẩm điều chế 9a1: (E)-4-(Dimetylamino)-1,1-dimetoxy-but-3-en-2-on

502,1g 1,1-dimetoxypropan-2-on (4,25mol) và 506,4g 1,1-dimetoxy-N,N-dimetyl-metanamin (4,25mol) được trộn lẫn trong bình 2L và được khuấy ở 105°C trong 3 giờ. MeOH tạo thành được loại bỏ liên tục bằng cách chưng cất. Khi sự tạo thành MeOH dừng lại (ở nhiệt độ đầu 65°C) hỗn hợp phản ứng được chưng cất chân không (giảm chậm dần áp suất xuống 30 mbar) để loại bỏ các sản phẩm phụ và các nguyên liệu ban đầu không phản ứng. Sản phẩm thô được chưng cất ở 0,1 mbar. Các phân đoạn được

thu hồi giữa khoảng nhiệt độ đầu 107-118°C (nhiệt độ bể 160-165°C) để thu được dầu màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 7,59 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,25 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9a2: 4-(Dimetoxymetyl)-2-metylsulfanyl-pyrimidin

198g natri metoxit (3,67mmol) được hòa tan trong 3L MeOH và được làm lạnh đến 0°C. 322g thiocarbamit (4,23mol) được bổ sung từng phần và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau đó 488g (E)-4-(dimetylamino)-1,1-dimetoxy-but-3-en-2-on (sản phẩm điều chế 9a1) (2,82mol) được bổ sung từng giọt ở 0°C, sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, 237mL metyl iodua (3,81mol) được bổ sung từng giọt, giữ nhiệt độ dưới 28°C, và hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc, nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm, được pha loãng với EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối. Lớp nước gom lại được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 500mL Et_2O, được lọc nhờ một miếng đệm bằng silic dioxit, sử dụng Et_2O làm dung dịch rửa giải. Nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,69 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,33 (s, 6H), 2,52 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9a3: 4-(Dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin

Dung dịch chứa 180g 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfanyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a2, 940mmol) trong 1,5L metanol và 1,5L được bổ sung từng phần H_2O 752g Oxone (kali peroxymonosulfat, 1220mmol) ở -5°C, sau đó được khuấy ở 0°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm đến thể tích một nửa sử dụng một bể chứa 30°C và sau đó hỗn hợp được lọc, và chất kết tủa được rửa bằng DCM. Nước lọc được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,98 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,47 (s, 6H), 3,39 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9a4: 2-Metylsulfonyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrimidin

Bước A:

Dung dịch chứa 7,24g (2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9aa, 47,5mmol) và 30,0g 3,4-dihydro-2H-pyran (357mmol) trong 150mL DCM được bổ sung 452mg axit p-toluensulfonic monohydrat (2,30mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM, sau đó hỗn hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra 2-metylsulfanyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 241,2$.

Bước B:

Dung dịch chứa 11,4g 2-metylsulfanyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrimidin (47,5mmol) trong 500mL DCM được bổ sung từng phần 24,6g MCPBA (axit 3-cloperoxybenzoic, 143mmol) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Chất kết tủa được lọc, và nước lọc được rửa với nước và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9,05 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,88-1,40 (m, 6H).

Sản phẩm điều chế 9a5: 5-(Dimetoxymetyl)-1H-pyrazol

Hỗn hợp chứa 4,11g hydrazin hydroclorua (60,0mmol) và 8,66g (E)-4-(dimetylamino)-1,1-dimetoxy-but-3-en-2-on (sản phẩm điều chế 9a1, 50,0mmol) trong metanol khô được bổ sung từng phần 3,241g natri metoxit (60,0mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được cô cạn dưới áp suất giảm. Bổ sung nước vào phần còn lại và hỗn hợp được chiết bằng

DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12,78 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,24 (s, 6H).

Sản phẩm điều chế 9aa: (2-Metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metanol
Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfanyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a2) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này ở dạng tinh thể màu trắng.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,61 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,63 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 2,49 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9ab: [2-(2-Metoxyetylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:
1,51g natri metoxit (28,0mmol) được hòa tan trong 15mL MeOH và được làm lạnh đến 0°C. 2,44g thiocarbamit (32,0mol) được bổ sung từng phần và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau đó 3,46g (E)-4-(dimetylamino)-1,1-dimetoxy-but-3-en-2-on (sản phẩm điều chế 9a1) (20,0mol) được bổ sung từng giọt ở 0°C, sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, 4,17g 1-brom-2-metoxy-etan (30mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 50°C, sau đó qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc, nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm, được pha loãng với EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl-axetat làm dung dịch rửa giải để thu được dầu màu vàng nhạt (4-(dimetoxymetyl)-2-(2-metoxyetylsulfanyl)pyrimidin).
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,68 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,32 (t, 2H), 3,28 (s, 3H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,60 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,63 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,27 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9ac: [2-(3-Metoxypropylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

1,51g natri metoxit (28,0mmol) được hòa tan trong 15mL MeOH và được làm lạnh đến 0°C. 2,44g thiocarbamit (32,0mol) được bổ sung từng phần và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau đó 3,46g (E)-4-(dimetylamino)-1,1-dimetoxy-but-3-en-2-on (sản phẩm điều chế 9a1) (20,0mol) được bổ sung từng giọt ở 0°C, sau đó hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, 4,59g 1-brom-3-metoxy-propan (30mmol) được bổ sung và được khuấy 1 giờ ở 50°C, sau đó qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc, nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm, được pha loãng với EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế sử dụng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl-axetat làm dung dịch rửa giải thu được dầu màu vàng nhạt (4-(dimetoxymetyl)-2-(3-metoxypropylsulfanyl)pyrimidin).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,68 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,43 (t, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,24 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,60 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,63 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,12 (t, 2H) 1,88 (m, 2H).

Sản phẩm điều chế 9ad: (2-Etoxypyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Dung dịch chứa 1500mg 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3, 6,46mmol) trong 60mL etanol được bổ sung 527mg natri etoxit (7,75mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-etoxy-pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 199,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

MS: $(M+H)^+ = 155,2$

Sản phẩm điều chế 9ae: (2-Isopropoxypyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Dung dịch chứa 1500mg 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3, 6,46mmol) trong 50mL propan-2-ol được bổ sung dung dịch chứa 310mg natri hydrua (60%, 7,75mmol) trong 10ml propan-2-ol và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-isopropoxy-pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 213,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

MS: $(M+H)^+ = 169,2$

Sản phẩm điều chế 9af: (2-Propoxypyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Dung dịch chứa 1500mg 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3, 6,46mmol) trong 50mL propan-1-ol được bổ sung dung dịch chứa 310mg natri hydrua (60%, 7,75mmol) trong 10ml propan-1-ol và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-propoxy-pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 213,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

MS: $(M+H)^+ = 169,2$

Sản phẩm điều chế 9ag: [2-(2-Metoxyetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

2-Metoxyetanol (10mL) được làm lạnh đến 0°C và 413mg natri hydrua (60%, 10,33mmol) được bổ sung từng phần, sau đó 2,00g 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3) (8,61mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm. Bổ sung nước vào phần còn lại và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-metoxyetoxy)pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 229,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

MS: $(M+H)^+ = 185,2$

Sản phẩm điều chế 9ah: [2-(2-Etoxyetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

20mL 2-etoxyetanol được làm lạnh đến 0°C, sau đó 240mg natri hydrua (6,00mmol) được bổ sung từng phần và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 15 phút. Dung dịch chứa 1,16g 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3, 5,00mmol) trong 3mL 2-etoxyetanol được bổ sung, sau đó loại bỏ việc làm lạnh và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước muối được bổ sung sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-etoxyetoxy)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,54 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,42 (s, 6H), 1,22 (t, 3H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,47 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,71 (br s, 2H), 4,56 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,62 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 9ai: [2-(2,2,2-Trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Dung dịch chứa 5,00g 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3, 21,5mmol) trong 54mL axetonitril khô được bổ sung 5,95g K_2CO_3 (43,1mmol) và 3,24g 2,2,2-trifloetanol (32,3mmol), và được khuấy ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được lọc, chất kết tủa được rửa bằng EtOAc, sau đó nước lọc được cô cạn dưới áp suất

giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,74 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,05 (q, 2H), 3,34 (s, 6H).

Bước B:
Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,65 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,69 (t, 1H), 5,02 (q, 2H), 4,51 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9aj: [2-(3,3,3-Triflopropoxy)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:
Dung dịch chứa 2,00g sản phẩm điều chế 9a3 (8,61mmol) trong axetonitril được bổ sung 2,38g K_2CO_3 (17,2mmol), sau đó 3,3,3-triflopropan-1-ol và hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được lọc và nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl-axetat làm dung dịch rửa giải thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(3,3,3-triflopropoxy) pyrimidin.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,68 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 3,33 (s, 6H), 2,83 (m, 2H).

Bước B:
Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,59 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,63 (t, 1H), 4,49 (m, 4H), 2,81 (m, 2H).

Sản phẩm điều chế 9ak: (2-Phenoxypyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Dung dịch chứa 1,50g sản phẩm điều chế 9a3 (6,46mmol) trong 50mL THF được bổ sung 2,14g K_2CO_3 (15,5mmol), sau đó 729mg phenol (7,75mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl-axetat làm dung dịch rửa giải thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-phenoxy-pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 247,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

MS: $(M+H)^+ = 203,2$

Sản phẩm điều chế 9a1: (2-Aminopyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Hỗn hợp được khuấy chứa 2,29g guanidin hydroclorua (24,0mmol) và 8mL metanol được bổ sung 1,30g natri metoxit (24,0mmol) và 3,46g sản phẩm điều chế 9a1 (20,0mmol), sau đó được khuấy ở 75°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được cô cạn dưới áp suất giảm, sau đó 30mL nước được bổ sung. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước và được sấy khô thu được 4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-amin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,26 (d, 1H), 6,71 (br s, 2H), 6,61 (d, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,28 (s, 6H).

Bước B:

Dung dịch chứa 5,01g 4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-amin (29,5mmol) trong 100mL 2N aq. HCl được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, sau đó 7,60g NaOH (190mmol) được bổ sung từng phần. Độ pH được điều chỉnh đến 8 sử dụng dung dịch K_2CO_3 10%, sau đó 2,24g natri bohydrua (59,0mmol) được bổ sung từng phần trong khi giữ nhiệt độ dưới 5°C và được khuấy trong 30 phút ở

0°C. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (MeOH –chứa 1%NH_3- và DCM).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,20 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,49 (br s, 2H), 5,35 (t, 1H), 4,30 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9am: [2-(Metylamino)pyrimidin-4-yl]metanol

Dung dịch 2M chứa metylamin trong THF (3mL) được bổ sung 232mg 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3, 1,00mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm, phần còn lại được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Bổ sung 3mL HCl 2N vào phần còn lại và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Khi hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, độ pH được điều chỉnh đến 9 sử dụng dung dịch NaOH 2N, và sau đó 76mg natri bohydrua (2,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

MS: $(M+2H)^+$ = 141,4.

Sản phẩm điều chế 9an: [2-(Dimetylamino)pyrimidin-4-yl]metanol

Dung dịch 3mL dimetylamin (2M trong THF, 6mmol) được bổ sung 232mg 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3, 1,00mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm, phần còn lại được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Bổ sung 3mL HCl 2N vào phần còn lại và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, độ pH được điều chỉnh đến 9 sử dụng dung dịch NaOH 2N, và sau đó 76mg natri bohydrua (2,0mmol) được bổ sung và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc, và pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

MS: $(M+H)^+$ = 154,4.

Sản phẩm điều chế 9ao: [2-(2-Metoxyetylamino)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9E bắt đầu từ 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3) và 2-metoxyetanamin thu được 4-(dimetoxymetyl)-N-(2-metoxyetyl)pyrimidin-2-amin.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,61 (br s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,62 (m, 2H) 3,56 (m, 2H), 3,38 (s, 6H), 3,36 (s, 3H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,22 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,64 (br s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,65 (m, 2H) 3,58 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,39 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9ap: [2-[2-Metoxyetyl(metyl)amino]pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9E bắt đầu từ 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3) và 2-metoxy-N-metyl-etanamin làm chất phản ứng amin thu được 4-(dimetoxymetyl)-N-(2-metoxyetyl)-N-metyl-pyrimidin-2-amin.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,82 (t, 2H) 3,58 (t, 2H), 3,40 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ sản phẩm này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,25 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,90 (br s, 1H), 3,85 (t, 2H) 3,61 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9aq: [2-(4-Metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9E bắt đầu từ 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3) và 1-metylpiperazin thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,34 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,41 (s, 6H), 2,46 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ 4-(dimetoxymetyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin thu được sản phẩm nêu ở để mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,33 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,41 (t, 1H), 4,35 (d, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9ar: (2-(Morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

3,50g sản phẩm điều chế 9a3 (15,1mmol) được khuấy trong 23mL morpholin ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl-axetat làm dung dịch rửa giải thu được 4-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]morpholin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,42 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,67 (m, 8H), 3,31 (s, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ 4-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]morpholin thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,36 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,43 (t, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,65 (m, 8H).

Sản phẩm điều chế 9as: [2-(1H-[1,2,3]Triazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Dung dịch chứa 829mg 1H-[1,2,3]triazol (12,0mmol) trong axeton được bổ sung 2,07g K_2CO_3 (15,0mmol), sau đó sản phẩm điều chế 9a3 và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl-axetat làm dung dịch rửa giải thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(1H-[1,2,3]triazol-1-yl)pyrimidin ở dạng tinh thể màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,06 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,40 (s, 6H).

Ghi chú: 4-(dimetoxymetyl)-2-(1H-[1,2,3]triazol-2-yl)pyrimidin cũng thu được.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,03 (d, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,39 (s, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ 1,40g 4-(dimetoxymetyl)-2-(1H-[1,2,3]triazol-1-yl)pyrimidin thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,97 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 5,86 (t, 1H), 4,69 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9at: [2-(Benzylamino)pyrimidin-4-yl]metanol

Dung dịch chứa 0,32mL benzylamin trong 4mL DCM được bổ sung 460mg 4-(dimetoxymetyl)-2-metylsulfonyl-pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a3, 2,00mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Bổ sung 6mL HCl 2N vào phần còn lại và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, độ pH được điều chỉnh đến 9 sử dụng dung dịch NaOH 2N, và sau đó 152mg natri bohydrua (2,0mmol) được bổ sung và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ

gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
MS: $(M+H)^+ = 216,2$.

Sản phẩm điều chế 9au: [2-(Xyclopropylmetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:
10mL xyclopropylmetanol được làm lạnh đến 0°C, sau đó 1,10g natri hydrua (27,5mmol) được bổ sung từng phần và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung vào 953mg 2-metylsulfonyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a4, 3,50mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 2-(xyclopropylmetoxy)-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrimidin.
MS: $(M+H)^+ = 265,2$.

Bước B:
Dung dịch chứa 732mg 2-(xyclopropylmetoxy)-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl) pyrimidin (2,77mmol) trong 50mL EtOH được bổ sung 160mg pyridinium p-toluensulfonat (0,64mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm, phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,55 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,11 (d, 2H), 1,25 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,33 (m, 2H).

Sản phẩm điều chế 9aw: [2-(4-Pyridylmetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol
Dung dịch chứa 164mg 4-pyridylmetanol (1.50mmol) trong 3mL DMF được bổ sung 80mg natri hydrua (60%, 2,0mmol) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung vào dung dịch chứa 272mg 2-metylsulfonyl-4-

(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a4, 1,00mmol) trong 1mL DMF. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 15mL EtOH sau đó 160mg pyridinium p-toluensulfonat (0,64mmol) được bổ sung và được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm, phần còn lại được pha loãng với nước, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
MS: $(M+H)^+ = 218,2$.

Sản phẩm điều chế 9ax: (2-Benzyloxypyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:
4,25mL phenylmetanol đã làm lạnh đến 0°C được bổ sung từng phần 545mg natri hydrua (13,6mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung vào 460mg 2-metylsulfonyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl) pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a4, 1,69mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung, sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 2-benzyloxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrimidin.
MS: $(M+H)^+ = 301,2$.

Bước B:
Dung dịch chứa 408mg 2-benzyloxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrimidin (1,36mmol) trong 50mL EtOH được bổ sung 79mg pyridinium p-toluensulfonat (0,30mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm, phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,59 (d, 1H), 7,47-7,30 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 5,62 (t, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,49 (m, 2H).

Sản phẩm điều chế 9ay: {2-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metoxy]pyrimidin-4-yl}metanol

Dung dịch chứa 224mg (1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanol (2,00mmol) trong 5mL DMF được bổ sung 158mg natri hydrua (60%, 3,95mmol) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung vào dung dịch chứa 500mg 2-metylsulfonyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrimidin (sản phẩm điều chế 9a4, 1,84mmol) trong 1mL DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 5mL HCl trong EtOH (1,25M) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm, phần còn lại được pha loãng với nước, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

MS: $(M+H)^+ = 221,2$.

Sản phẩm điều chế 9ba: (2-Etylpyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ propanamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-etyl-pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 183,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,69 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 2,84 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 9bb: (2-Propylpyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ butanamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-propyl-pyrimidin.

MS: $(M+H)^+$ = 197,2.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,68 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 2,79 (t, 2H), 1,75 (h, 2H), 0,90 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 9bc: (2-Butylpyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ n-pentanamidin hydroclorua thu được 2-butyl-4-(dimetoxymetyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,77 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,32 (s, 6H), 2,87 (t, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,70 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 2,81 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 9bd: (2-Isopropylpyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ 2-metylpropanamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-isopropyl-pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,79 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,14 (h, 1H), 1,27 (d, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,70 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,08 (h, 1H), 1,25 (d, 6H).

Sản phẩm điều chế 9be: (2-Xyclopropylpyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ xyclopropancarboxamidin hydroclorua thu được 2-xyclopropyl-4-(dimetoxymetyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,67 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,31 (s, 6H), 2,20 (m, 1H), 1,07-0,96 (m, 4H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,59 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,56 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,03-0,92 (m, 4H).

Sản phẩm điều chế 9bf: (2-Isobutylpyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ 3-metylbutanamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-isobutyl-pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,77 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,32 (s, 6H), 2,75 (d, 2H), 2,22 (m, 1H), 0,89 (d, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,69 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 2,69 (d, 2H), 2,19 (m, 1H), 0,88 (d, 6H).

Sản phẩm điều chế 9bg: [2-(Xyclopropylmetyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ 2-xyclopropylaxetamidin hydroclorua thu được 2-(xyclopropylmetyl)-4-(dimetoxymetyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,79 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,34 (s, 6H), 2,78 (d, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,46 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,70 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 2,71 (d, 2H), 1,17 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,25 (m, 2H).

Sản phẩm điều chế 9bh: (2-tert-Butylpyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ 2,2-dimetylpropanamidin hydroclorua thu được 2-tert-butyl-4-(dimetoxymetyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,80 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,34 (s, 6H), 1,35 (s, 9H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,72 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,57 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 1,33 (s, 9H).

Sản phẩm điều chế 9bi: (2-Xyclopentylpyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ xyclopentanecarboxamidin hydroclorua thu được 2-xyclopentyl-4-(dimetoxymetyl)pyrimidin.

MS: $(M+H)^+$ = 223,2.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,68 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,57 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,25 (p, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,87-1,57 (m, 6H).

Sản phẩm điều chế 9bj: [2-(Triflometyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Hỗn hợp chứa 500mg sản phẩm điều chế 9a1 (2,89mmol) và 356mg 2,2,2-trifloaxetamidin (3,18mmol) được gia nhiệt ở 110°C trong 40 phút trong một bình phản ứng trong lò vi sóng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(triflometyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,97 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,48 (s, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,90 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 5,87 (br s, 1H), 4,91 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9bk: [2-(Metoxymetyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ 2-metoxyaxetamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(metoxymetyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,86 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,34 (s, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,77 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,55 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,36 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9bl: [2-(2-Metoxyetyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ 3-metoxypropanamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-metoxyetyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,78 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,80 (t, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (t, 2H).

Ghi chú: 2-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]-N,N-dimetyl-etanamin cũng thu được.

MS: $(M+H)^+$ = 226,2. (Xem ở Bước A của sản phẩm điều chế 9bm)

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,70 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,60 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (t, 2H).

Sản phẩm điều chế 9bm: [2-(2-Dimetylaminoetyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Hỗn hợp chứa 1,63g 3-(dimetylamino)propanamidin dihydroclorua (8,67mmol) và 1,25g (E)-4-(dimetylamino)-1,1-dimetoxy-but-3-en-2-on (sản phẩm điều chế 9a1, 7,23mmol) trong 4mL metanol khô được bổ sung từng phần natri metoxit (17,3mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 75°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được cô cạn dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào phần còn lại và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm thu được 2-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]-N,N-dimetyl-etanamin.

MS: $(M+H)^+$ = 226,2.

Bước B:

1,474g 2-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]-N,N-dimetyl-etanamin thô thu được trong Bước A được khuấy với 20mL dung dịch HCl 2N ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, sau đó 1,52 NaOH (3,8mmol) được bổ sung từng phần. Độ pH được điều chỉnh đến 8 sử dụng dung dịch K_2CO_3 10%, sau đó 492mg natri bohydrua (13,0mmol) được bổ sung từng phần trong khi giữ nhiệt độ dưới 5°C và được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được thêm muối (4g NaCl) sau đó được chiết bằng 2-Me-THF. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,69 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,64 (br s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,25 (s, 6H).

Sản phẩm điều chế 9bn: [2-(Etoxymetyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ 2-etoxyaxetamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(etoxymetyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,86 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,58 (q, 2H), 3,33 (s, 6H), 1,16 (t, 3H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,77 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,65 (t, 1H), 4,56 (m, 4H), 3,57 (q, 2H), 1,14 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 9bo: [2-(4-Clophenyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ 4-clobenzamidin hydroclorua thu được 2-(4-clophenyl)-4-(dimetoxymetyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,97 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,39 (s, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,89 (d, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 5,71 (t, 1H), 4,64 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9bp: [2-(2-Metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ muối của axit 2-metoxybenzamidin axetic thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,93 (d, 1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,37 (s, 6H).

Bước B:

261mg 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin (1,00mmol) được hòa tan trong 2mL HCl trong dioxan (dung dịch 4M), sau đó 2mL nước được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, sau đó 320mg NaOH (8,0mmol) được bổ sung từng phần. Độ pH được điều chỉnh đến 8 sử dụng dung dịch K_2CO_3 10%, sau đó 76mg natri bohydrua (2,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 5mL nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,84 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 3,75 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9bq: [2-(2-Pyridyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ pyridin-2-carboxamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-pyridyl)pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 232,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,94 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 5,74 (t, 1H), 4,67 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9br: [2-(3-Pyridyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ pyridin-3-carboxamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(3-pyridyl)pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 232,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,51 (dd, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,66 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 5,73 (t, 1H), 4,67 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9bs: [2-(4-Pyridyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ pyridin-4-carboxamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(4-pyridyl)pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 232,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,98 (d, 1H), 8,77 (m, 2H), 8,25 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 5,76 (t, 1H), 4,68 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9bt: [2-(3-Furyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ furan-3-carboxamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(3-furyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,85 (d, 1H), 8,43 (br s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,36 (s, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,77 (d, 1H), 8,39 (br s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 5,65 (t, 1H), 4,58 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9bu: [2-(3-Thienyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ thiophen-3-carboxamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(3-thienyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,89 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,38 (s, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,81 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,60 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9bv: [2-(2-Thienyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ thiophen-2-carboxamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-thienyl)pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 237,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,77 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 5,68 (t, 1H), 4,58 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9bw: (2-(1H-Pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Hỗn hợp được khuấy chứa 4,18g pyrazol-1-carboxamidin hydroclorua (28,5mmol) và 120mL etanol được bổ sung 4,05g Na_2HPO_4 (28,5mmol) và 4,12g sản phẩm điều chế 9a1 (23,78mmol), sau đó hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được cô cạn dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)-pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,92 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,38 (s, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,84 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 5,77 (t, 1H), 4,63 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9bx: (2-Thiazol-2-ylpyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Hỗn hợp được khuấy chứa 1,00g thiazol-2-carboxamidin hydroclorua (6,11mmol) và 3mL metanol được bổ sung 330mg natri metoxit (6,11mmol) và 1,05g sản phẩm điều chế 9a1 (6,11mmol), sau đó hỗn hợp được khuấy ở 75°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được cô cạn dưới áp suất giảm, nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô

cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra 2-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]thiazol.
MS: $(M+H)^+ = 238,2$.

Bước B:
Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,91 (d, 1H), 8,03 (dd, 2H), 7,61 (d, 1H), 5,78 (t, 1H), 4,65 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9by: (2-Benzylpyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:
Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ 2-phenylaxetamidin hydroclorua thu được 2-benzyl-4-(dimetoxymetyl)pyrimidin.
MS: $(M+H)^+ = 245,2$.

Bước B:
Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,71 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 5,61 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,16 (s, 2H).

Sản phẩm điều chế 9bz: [2-(Phenoxymetyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:
Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ 2-phenoxyaxetamidin hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(phenoxymetyl)pyrimidin.
MS: $(M+H)^+ = 261,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,81 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,95 (m, 3H), 5,68 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,57 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9ca: (5-Brompyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Dung dịch chứa 3,90g 4-(dimetoxymetyl)pyrimidin (25,3mmol) trong 100mL AcOH được bổ sung 4,15g natri axetat (50,6mmol) và 8,08g brom (50,6mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm, DCM được bổ sung vào phần còn lại, và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra 5-brom-4-(dimetoxymetyl)pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,18 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,40 (s, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,14 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 5,49 (t, 1H), 4,62 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9cb: (5-Brom-2-metoxy-pyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ metyl carbamimidat hydroclorua thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-metoxy-pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,66 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,92 (s, 3H) 3,33 (s, 6H).

Bước B:

Dung dịch chứa 5,49g 4-(dimetoxymetyl)-2-metoxy-pyrimidin (30,0mmol) trong 100mL AcOH 4,92g natri axetat (60,0mmol) và 9,59g brom (60.0mmol) được bổ sung và được khuấy ở 40°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm, DCM được bổ sung vào phần còn lại, và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra 5-brom-4-(dimetoxymetyl)-2-metoxy-pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,79 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,40 (s, 6H).

Bước C:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,68 (s, 1H), 5,41 (t, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,94 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9cc: [2-Metoxy-5-(3-thienyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A:

Dung dịch chứa 766mg 5-brom-4-(dimetoxymetyl)-2-metoxy-pyrimidin (sản phẩm của sản phẩm điều chế 9cb, Bước B, 2,91mmol) trong 15mL THF-nước (1:1) được bổ sung 934mg 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolan (4,45mmol), 1,96g Cs_2CO_3 (6,00mmol) và 522mg tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,450mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong N_2 trong một bình phản ứng trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc; nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl-axetat làm dung dịch rửa giải để tạo ra 4-(dimetoxymetyl)-2-metoxy-5-(3-thienyl)pyrimidin.

MS: $(M+H)^+$ = 267,2.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,62 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 5,39 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,98 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9cd: (2,6-Dimetoxypyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Hỗn hợp chứa 12,16g O-metylisourea hydroclorua (110mmol) và 20,0g etyl 4,4-dimetoxy-3-oxo-butanoat (91,6mmol) trong metanol khô được bổ sung từng phần 5,94g natri metoxit (110mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 75°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, xelit được bổ sung và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra 4-(dimetoxymetyl)-2-metoxy-1H-pyrimidin-6-on.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,37 (br s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 1,15 (t, 6H).

Bước B:

Dung dịch chứa 2,00g 4-(dimetoxymetyl)-2-metoxy-1H-pyrimidin-6-on (8,76mmol) trong 8mL DMF được bổ sung từng giọt 1612mg phosphoryl clorua (10,5mmol) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng với 40mL DCM và hỗn hợp được rót vào đá lạnh. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó hỗn hợp được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 30mL metanol và 946mg natri metoxit (17,52mmol) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Xelit được bổ sung và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra 4-(dimetoxymetyl)-2,6-dimetoxy-pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 243,2$.

Bước C:

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ nguyên liệu này thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 6,53 (br s, 1H), 5,53 (t, 1H), 4,40 (dd, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9ce: (6-Clopyrimidin-4-yl)metanol

Bước A:

Dung dịch chứa 3,00g clometyl benzoat (17,59mmol) trong 21mL MeCN được bổ sung 5,799g NaI (38,69mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Chất kết tủa được lọc và pha hữu cơ được cô cạn để tạo ra iotmetyl benzoat ở dạng dầu màu vàng.

Bước B:

Quy trình điều chế kẽm hoạt tính: Kẽm được rửa nhanh với HCl 10% tiếp theo với nước, sau đó etanol, sau đó dietyl ete. Kẽm hoạt tính được bảo quản trong argon.

Một lượng dư kẽm hoạt tính được tạo huyền phù trong 3mL THF, được xử lý với 349mg 1,2-dibrometan (160 µL, 1,857mmol) và hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 60°C trong argon trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được xử lý với 154mg trimetylclosilan (180 µL, 1,418mmol) và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 64,5mg LiCl (1,521mmol) và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Dung dịch chứa iotmetyl benzoat (1,60g, 6,11mmol) trong 3mL THF được bổ sung và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào dung dịch chứa 537mg 4,6-diclopyrimidin (3,605mmol) và 502mg tris[tris(3,5-bis(triflometyl)-phenyl)phosphin]palladi (0) {Chất xúc tác Pd(0) siêu bền} (0,180mmol) trong 6mL THF và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong argon trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được pha loãng với dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp etyl axetat được

gom lại, được sấy khô trên magie sulfat và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột.

Bước C:

Dung dịch chứa 800mg (6-clopyrimidin-4-yl)metyl benzoat (3,217mmol) trong 32mL MeOH được bổ sung 17mg NaOMe (0,315mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 8,94 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,76 (s, 2H).

Sản phẩm điều chế 9cf: (2-Metoxy-6-metyl-pyrimidin-4-yl)metanol

Dung dịch chứa 1,00g metyl 2-metoxy-6-metyl-pyrimidin-4-carboxylat (5,49mmol) trong 15mL THF tuyệt đối được bổ sung 12mL DIBAL-H (1M trong THF) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó 12mL DIBAL-H nữa được bổ sung. Sau 1 giờ, lượng dư DIBAL-H được dập tắt bằng propan-2-ol, sau đó bằng nước. Dung dịch nước NaF bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,07 (s, 1H), 5,55 (t, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9cg: (6-Phenylpyrimidin-4-yl)metanol

Dung dịch chứa 1,00g etyl 6-phenylpyrimidin-4-carboxylat (4,38mmol) trong 15mL MeOH được bổ sung 175mg $NaBH_4$ (4,63mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn, và phần còn lại được pha loãng với dung dịch nước K_2CO_3 bão hòa và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,97 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,68-7,45 (m, 4H), 5,45 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9ch: (2-Clopyrimidin-4-yl)metanol

Dung dịch chứa 1860mg metyl 2-clopyrimidin-4-carboxylat (10,78mmol) trong 11mL THF được bổ sung từng giọt 21,6mL DIBAL-H (1M trong THF, 21,6mmol) ở -70°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. 5mL MeOH được bổ sung vào hỗn hợp ở -50°C, sau đó 5mL nước được bổ sung vào hỗn hợp ở 0°C. Hỗn hợp được lọc qua xelit. Nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 8,60 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,79 (s, 2H).

Sản phẩm điều chế 9da: (1-Etyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng brometan trong quy trình chung 9G thu được 1-etyl-1H-pyrazol.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-etyl-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,36 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,66 (br s, 2H), 4,18 (q, 2H), 2,99 (br s, 1H), 1,42 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 9db: (1-Propyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng 1-brompropan trong quy trình chung 9G thu được 1-propylpyrazol.

MS: $(M+H)^+$ = 111,2.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-propyl-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,34 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,07 (dd, 2H), 1,85 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

MS: $(M+H)^+$ = 141,2.

Sản phẩm điều chế 9dc: [1-(Propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng 2-brompropan trong quy trình chung 9G thu được 1-isopropylpyrazol.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-isopropylpyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,32 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,21 (t, 1H), 4,60 (h, 1H), 4,50 (d, 2H), 1,36 (d, 6H).

MS: $(M+H)^+$ = 141,2.

Sản phẩm điều chế 9dd: (1-Butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol

Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-butylpyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,30 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

MS: $(M+H)^+$ = 155,2.

Sản phẩm điều chế 9de: [1-(3-Metylbutyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng 1-brom-3-metyl-butan trong quy trình chung 9F thu được 1-(3-metylbutyl)-1H-pyrazol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,71 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,20 (t, 1H), 4,11 (t, 2H), 1,65 (q, 2H), 1,44 (h, 1H), 0,89 (d, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-(3-metylbutyl)-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,30 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,08 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,55 (h, 1H), 0,90 (d, 6H).

Sản phẩm điều chế 9df: [1-(Xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol

Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,31 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,26 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,96 (d, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,51-0,24 (m, 4H).

MS: $(M+H)^+$ = 153,2.

Sản phẩm điều chế 9dg: (1-Xyclopentyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng bromxyclopentan trong quy trình chung 9G thu được 1-xyclopentyl-1H-pyrazol.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-xyclopentyl-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,31 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,77 (p, 1H), 4,51 (d, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).

MS: $(M+H)^+$ = 167,2.

Sản phẩm điều chế 9dh: (1-Xyclohexyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng bromxyclohexan trong quy trình chung 9G thu được 1-xyclohexyl-1H-pyrazol.

MS: $(M+H)^+ = 151,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-xyclohexyl-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,44 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,70 (d, 2H), 4,20 (m, 1H), 2,05-1,21 (m, 10H).

MS: $(M+H)^+ = 181,2$.

Sản phẩm điều chế 9di: (1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)metanol

Bước A:

Hỗn hợp chứa 596mg pyrazol (8,75mmol), 2,89g 4-brom-tetrahydropyran (17,5mmol) và 1,47g natri hydro carbonat (17,5mmol) được khuấy ở 120°C trong 10 ngày. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng với dietyl ete (30mL), chất kết tủa được lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm ở nhiệt độ phòng. Dầu thô được pha loãng với dietyl ete (20mL) và được rửa bằng nước. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (Dung dịch rửa giải: diclometan: etanol=100:1) để tạo ra 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol.

MS: $(M+H)^+ = 153,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,46 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,12 (dd, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

MS: $(M+H)^+ = 183,1$.

Sản phẩm điều chế 9dj: {1-[2-(Dimetylamino)etyl]-1H-pyrazol-5-yl}metanol

Bước A:

Hỗn hợp chứa 5g 1H-pyrazol (79,44mmol), 11,64g 2-clo-N,N-dimetyletylamin hydroclorua (80,79mmol) và 30,0g kali carbonat (220,32mmol) trong 100mL DMF được khuấy ở 60°C trong 14 giờ. Sau khi hoàn thành, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với cloroform (100mL) và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với etanol (20mL) và 34mL HCl (5N trong EtOH) được bổ sung. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được sấy khô để tạo ra N,N-dimetyl-2-(1H-pyrazol-1-yl)-etanamin.

MS: $(M+H)^+ = 140,2$.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ N,N-dimetyl-2-(1H-pyrazol-1-yl)-etanamin thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,47 (br s, 1H), 6,25 (br s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,21 (s, 6H).

MS: $(M+H)^+ = 170,1$.

Sản phẩm điều chế 9dk: [1-(4-Metoxybenzyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng 1-(brommetyl)-4-metoxy-benzen trong quy trình chung 9G thu được 1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,47 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,24 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).
MS: $(M+H)^+ = 219,1$.

Sản phẩm điều chế 9dl: [1-(4,4,4-Triflobutyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol

Bước A:
Sử dụng 4-brom-1,1,1-triflo-butan trong quy trình chung 9F thu được 1-(4,4,4-triflobutyl)-1H-pyrazol.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,75 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,26-2,13 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

Bước B:
Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-(4,4,4-triflobutyl)-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,36 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,29 (br s, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

Sản phẩm điều chế 9dm: (1-Pentyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol

Bước A:
Sử dụng 1-brompentan trong quy trình chung 9F thu được 1-pentyl-1H-pyrazol.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,70 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,20 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 1,75 (p, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

Bước B:
Sử dụng quy trình chung 9H bắt đầu từ 1-pentyl-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,31 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 1,74 (p, 2H), 1,34-1,17 (m, 4H), 0,86 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 9dn và sản phẩm điều chế 9do: (1R hoặc S)-1-(1-pentyl-1H-pyrazol-5-yl)etanol và (1S hoặc R)-1-(1-pentyl-1H-pyrazol-5-yl)etanol

Dung dịch chứa 2,00g 1-pentyl-1H-pyrazol (sản phẩm điều chế 9dm, Bước A, 14,47mmol) trong 30mL THF khô được bổ sung từng giọt 10mL n-BuLi (1,6M, 16mmol) ở -78°C và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này, sau đó 848mg axetaldehyt (20,0mmol) được bổ sung từng giọt và được khuấy trong 90 phút ở -78°C. Hỗn hợp được rót vào dung dịch nước NH_4Cl lạnh. Các pha được tách ra; pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra 1-(2-pentylpyrazol-3-yl)etanol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,30 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 1,75 (p, 2H), 1,41 (d, 3H), 1,35-1,15 (m, 4H), 0,86 (t, 3H).

Các đồng phân đối ảnh được tách bằng sắc ký tách đồng phân quang học Cột: AD, Dung dịch rửa giải: heptan / EtOH. Sản phẩm rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 9dn, và sản phẩm rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 9do.

Sản phẩm điều chế 9dp: [1-(2-Metoxyetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9F bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol (sản phẩm điều chế 9a5) và 1-brom-2-metoxy-etan thu được 5-(dimetoxymetyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,40 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,24 (s, 6H), 3,22 (s, 3H).

Ghi chú: 3-(dimetoxymetyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol cũng thu được.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,65 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,24 (s, 6H), 3,21 (s, 3H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,33 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,22 (t, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,20 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9dq: [1-(3-Metoxypropyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9F bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol (sản phẩm điều chế 9a5) và 1-brom-3-metoxy-propan thu được 5-(dimetoxymetyl)-1-(3-metoxypropyl)-1H-pyrazol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,40 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,25 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 1,96 (m, 2H).

Ghi chú: 3-(dimetoxymetyl)-1-(3-metoxypropyl)-1H-pyrazol cũng thu được.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,66 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,23 (s, 6H), 3,21 (s, 3H), 1,97 (m, 2H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1-(3-metoxypropyl)-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,33 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,97 (m, 2H).

Sản phẩm điều chế 9dr: [1-(2-Etoxyetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9F bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol (sản phẩm điều chế 9a5) và 1-brom-2-etoxy-etan thu được 5-(dimetoxymetyl)-1-(2-etoxyetyl)-1H-pyrazol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,40 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,24 (s, 6H), 1,06 (t, 3H).

Ghi chú: 3-(dimetoxymetyl)-1-(2-etoxyetyl)pyrazol cũng thu được.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,65 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,39 (q, 2H), 3,24 (s, 6H), 1,05 (t, 3H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1-(2-etoxyetyl)-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,33 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,38 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 9ds: {1-[2-(2-Metoxyetoxy)etyl]-1H-pyrazol-5-yl}metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9F bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol (sản phẩm điều chế 9a5) và 1-(2-brometoxy)-2-metoxy-etan thu được 5-(dimetoxymetyl)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]-1H-pyrazol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,40 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,25 (s, 6H), 3,21 (s, 3H).

Ghi chú: 3-(dimetoxymetyl)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]-1H-pyrazol cũng thu được.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,66 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,24 (s, 6H), 3,21 (s, 3H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,33 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,19 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9dt: (1-tert-Butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9D bắt đầu từ tert-butylhydrazin hydroclorua thu được 1-tert-butyl-5-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,34 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,24 (s, 6H), 1,57 (s, 9H).

Ghi chú: 1-tert-butyl-3-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol cũng thu được.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,75 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,24 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 1-tert-butyl-5-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,27 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 1,56 (s, 9H).

Sản phẩm điều chế 9du: [1-(2,2,2-Trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9D bắt đầu từ 2,2,2-trifloetylhydrazin (70% w/w trong nước) khi không có mặt natri metoxit thu được 5-(dimetoxymetyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-ol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 6,83 (t, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,40 (d, 6H), 2,88 (m, 1H), 2,50 (m, 1H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-ol thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,48 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,46 (t, 1H), 5,08 (q, 2H), 4,56 (d, 2H).

Sản phẩm điều chế 9dv: [1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol

và

Sản phẩm điều chế 9dw: [1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]metanol

Bước A:

Sử dụng quy trình chung 9D bắt đầu từ xyclohexylmetylhydrazin hydroclorua thu được 1-(xyclohexylmetyl)-5-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol. Sản phẩm này được rửa giải đầu tiên.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,38 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,24 (s, 6H), 1,89 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,48 (d, 2H), 1,16 (m, 2H), 0,95 (dd, 2H).

Ghi chú: sản phẩm được rửa giải thứ hai là 1-(xyclohexylmetyl)-3-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,64 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,23 (s, 6H), 1,77 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,16 (m, 2H), 0,92 (dd, 2H).

Bước B1:

Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 1-(xyclohexylmetyl)-5-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol thu được [1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,31 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,90 (d, 2H), 1,84 (m, 1H) 1,69-1,55 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,15 (m, 3H), 0,96 (m, 2H).

Bước B2:

Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 1-(xyclohexylmetyl)-3-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol thu được [1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]metanol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,56 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,85 (d, 2H), 1,75 (m, 1H) 1,69-1,56 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,15 (m, 3H), 0,91 (m, 2H).

Sản phẩm điều chế 9ea: [6-(2-Furyl)-2-pyridyl]metanol

Dung dịch chứa 940mg (6-brom-2-pyridyl)metanol (5,00mmol) trong 20mL dioxan được bổ sung 1,94g 2-(2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (10,0mmol), 4,89g Cs_2CO_3 (15,0mmol) và 577mg tetrakis(triphenylphosphin)palladi (0) (0,50mmol), và hỗn hợp được khuấy trong N_2 ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl-axetat làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
MS: $(M+H)^+$ = 176,2.

Sản phẩm điều chế 9eb: [6-(2-Thienyl)-2-pyridyl]metanol
Dung dịch chứa 624mg (6-brom-2-pyridyl)metanol (3,30mmol) trong 15mL dioxan được bổ sung 850mg axit 2-thienylboronic (6.60mmol), 3,25g Cs_2CO_3 (10,0mmol) và 385mg tetrakis(triphenylphosphin)palladi(0) (0,33mmol), và hỗn hợp được khuấy trong N_2 ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl-axetat làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
MS: $(M+H)^+$ = 192,2.

Sản phẩm điều chế 9ec: (1-Butyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol

Bước A:
Dung dịch chứa 690mg 1H-[1,2,3]triazol (10,0mmol) trong 5mL DMF được bổ sung 1,50g K_2CO_3 (11.0mmol) và 1.50g brombutan (11,0mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 50mL nước và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các đồng phân về vị trí được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải: 2-butyl-2H-[1,2,3]triazol eluted first sau đó 1-butyl-1H-[1,2,3]triazol.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) của 1-butyl-1H-[1,2,3]triazol: 7,62 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,87 (m, 3H).

Bước B:

Dung dịch lạnh chứa 428mg 1-butyl-1H-[1,2,3]triazol (3,40mmol) trong 15mL THF trong N_2 được bổ sung 2,35mL BuLi (1,6M, 3,74mmol) ở -78°C, và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, sau đó 0,300mL DMF (3,74mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được rót vào 50mL nước-đá, và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 20mL EtOH và 250mg natri bohydrua (6,50mmol) được bổ sung ở 0°C và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó 1mL nước được bổ sung, và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,59 (s, 1H), 5,46 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,32 (t, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,90 (m, 3H).

Sản phẩm điều chế 9ed: [1-(3-Metoxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metanol

Bước A:

Dung dịch chứa 690mg 1H-[1,2,3]triazol (10,0mmol) trong 5mL axetonitril được bổ sung 1,50g K_2CO_3 (11,0mmol) và 1,68g 1-brom-3-metoxy-propan (11,0mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các đồng phân vị trí được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải: 2-(3-metoxypropyl)-1H-[1,2,3]triazol được rửa giải trước, sau đó là 1-(3-metoxypropyl)-1H-[1,2,3]triazol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) của 1-(3-metoxypropyl)-1H-[1,2,3]triazol: 8,12 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,04 (m, 2H).

Bước B:

Dung dịch lạnh chứa 378mg 1-(3-metoxypropyl)-1H-[1,2,3]triazol (2,70mmol) trong 12mL THF trong N_2 được bổ sung 1,90mL BuLi (1,6M, 3,04mmol) ở -78°C, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó 0,220mL DMF (3,00mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được rót vào 40mL nước-đá, và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 16mL EtOH và 200mg natri bohydrua (5,29mmol) được bổ sung ở 0°C và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó 1mL nước được bổ sung, và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,60 (s, 1H), 5,46 (t, 1H), 4,57 (d, 2H), 4,37 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,04 (m, 2H).

Sản phẩm điều chế 9ee: (1-Phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol

Bước A: (Tang, Bo-Xiao et al Synthesis 2008, 1707)

Hỗn hợp chứa 207mg 1H-[1,2,3]triazol (3,00mmol), 735mg iotbenzen (3,60mmol), 57mg đồng(I)oxit (0,60mmol), 216mg 1,10-phenantrolin (1,20mmol), và 2,35g TBAF hydrat (9,00mmol) được gia nhiệt ở 115°C trong 22 giờ trong argon. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra 1-phenyl-1H-[1,2,3]triazol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,84 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 1H).

Bước B:

Dung dịch lạnh chứa 216mg 1-phenyl-1H-[1,2,3]triazol (1,50mmol) trong 7mL THF trong N_2 được bổ sung 1,00mL BuLi (1,6M, 1,60mmol) ở -78°C, và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, sau đó 0,130mL DMF (1,63mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 90 phút. Hỗn hợp được rót vào 30mL nước-đá, và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 9mL EtOH và 111mg natri bohydrua (2,94mmol) được bổ sung ở 0°C và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó 1mL nước được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
MS: $(M+H)^+ = 176,2$.

Sản phẩm điều chế 9ef: [1-(2-Metoxyetyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metanol

Bước A:

Dung dịch chứa 2,50g etyl 1H-[1,2,3]triazol-5-carboxylat (17,7mmol) trong 20mL axetonitril và trong 3mL DMF được bổ sung 3,19g K_2CO_3 (23,1mmol) và 3,20g 1-brom-2-metoxy-etan (23,1mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 35°C trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các đồng phân vị trí được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải: etyl 2-(2-metoxyetyl)-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxylat được rửa giải trước sau đó là etyl 1-(2-metoxyetyl)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxylat.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) của etyl 1-(2-metoxyetyl)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxylat: 8,22 (s, 1H), 4,59 (t, 2H), 4,43 (q, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,42 (t, 3H).

Bước B:

Dung dịch chứa 223mg etyl 1-(2-metoxyetyl)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxylat (1,12mmol) trong 5mL EtOH được bổ sung 105mg natri bohydrua (2,78mmol) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt

độ phòng trong 16 giờ. Sau đó 1mL nước được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại nghiền nhỏ với DCM, các chất rắn được lọc và nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,64 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,37 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9eg: 4-(2-Hydroxyetyl)-1-metyl-piperazin-2-on

Hỗn hợp chứa 450mg 1-metylpiperazin-2-on (3,00mmol) và 1,00g K_2CO_3 (7,24mmol) trong 5mL THF được bổ sung 1mL 2-brometanol (14,1mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 65°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH để tạo ra 4-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-piperazin-2-on.

MS: $(M+H)^+$ = 159,4.

Sản phẩm điều chế 9eh: 2-[4-(2,2,2-Trifloetyl)piperazin-1-yl]etanol

Bước A:

Dung dịch chứa 5,208g 2-piperazin-1-yletanol (40mmol) trong 250mL etanol khô được bổ sung từng phần 8,063g 4-dimetylaminopyridin (66mmol) và 12,1mL (2,2,2-trifloaxetyl) 2,2,2-trifloaxetat (87mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để tạo ra 2,2,2-triflo-1-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]etanon.

Bước B:

Hỗn hợp chứa 3,300g 2,2,2-triflo-1-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]etanon (14,6mmol) và 1,988g imidazol (29,2mmol) trong 50mL THF được bổ sung từng giọt 4,7mL clo(triisopropyl)silan (21,9mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử

dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra 2,2,2-triflo-1-[4-(2-triisopropylsilyloxyetyl)piperazin-1-yl]etanon.
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 166 (5), 195 (100), 339 (11), 382 (1, [M^+]).

Bước C:
Dung dịch chứa 1,55g 2,2,2-triflo-1-[4-(2-triisopropylsilyloxyetyl)piperazin-1-yl]etanon (4,0mmol) trong 15mL THF được bổ sung 12mL BH_3×THF (1,0M trong THF, 12mmol) và khuấy và hỗn hợp được gia nhiệt ở 45°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lượng dư BH_3 được phân hủy bằng cách bổ sung MeOH. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được làm bay hơi đồng thời với MeOH một lần nữa. Sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra triisopropyl-[2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etoxy]silan.
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 138 (7), 165 (5), 181 (100) 325 (9), 368 (4, [M^+]).

Bước D:
Dung dịch chứa 0,536g triisopropyl-[2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etoxy]silan (1,45mmol) trong 10mL THF được bổ sung 1,52mL TBAF (1,0 M trong THF) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3,64 (t, 2H), 3,06 (br s, 2H), 2,98 (q, 2H), 2,78-2,68 (m, 4H), 2,63-2,53 (m, 5H).

Sản phẩm điều chế 9ei: 2-[4-(2,2-Difloetyl)piperazin-1-yl]etanol

Bước A:

Dung dịch chứa 3,254g 2-piperazin-1-yletanol (25mmol) trong 60mL etanol khô được bổ sung 7,82g 4-dimetylaminopyridin (64mmol) và 8mL (2,2-difloacetyl) 2,2-difloaxetat (64mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau đó phần thứ hai chứa 7,82g 4-dimetylaminopyridin (64mmol) và 8mL (2,2-difloacetyl) 2,2-difloaxetat (64mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải thu được 2,2-diflo-1-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]etanon.

Bước B:

1,800g 2,2-diflo-1-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]etanon (8,65mmol) và 1,178g imidazol (17,3mmol) được hòa tan trong 25mL THF và 2,8mL clo(triisopropyl)silan (13,0mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 2,2-diflo-1-[4-(2-triisopropylsilyloxyetyl)piperazin-1-yl]etanon.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 148 (4), 177 (100), 321 (5), 364 (1, $[M^+]$).

Bước C:

Dung dịch chứa 1,40g 2,2-diflo-1-[4-(2-triisopropylsilyloxyetyl)piperazin-1-yl]etanon (3,84mmol) trong 15mL THF được bổ sung 7,7mL BH_3×THF (1,0M trong THF) cùng với khuấy và hỗn hợp được gia nhiệt ở 45°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng lượng dư BH_3 được phân hủy bằng cách bổ sung MeOH. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được làm bay hơi đồng thời với MeOH một lần nữa. Sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 2-[4-(2,2-difloetyl)piperazin-1-yl]etoxy-triisopropyl-silan.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 59 (5), 70 (7), 97 (5), 120 (9), 147 (3), 163 (100), 307 (3) 350 (1, $[M^+]$).

Bước D:

Dung dịch chứa 0,547g 2-[4-(2,2-difloetyl)piperazin-1-yl]etoxy-triisopropyl-silan (1,56mmol) trong 10mL THF được bổ sung 1,64mL TBAF (1,0 M trong THF) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5,87 (tt, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,74 (td, 2H), 2,66-2,41 (m, 10H).

Sản phẩm điều chế 9ej: [2-[4-Metoxy-2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A: N'-Hydroxy-4-metoxy-2-(triflometyl)benzamidin

1 eq. hydroxylamin hydroclorua được hòa tan trong MeOH (1ml /mmol) và 1 eq. $NaHCO_3$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, sau đó (4-metoxy-2-(triflometyl)benzonitril được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. MeOH được làm bay hơi một phần, phần còn lại được lọc và được sấy khô dưới áp suất giảm.

Bước B: 4-(Dimetoxymetyl)-2-[4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin

Sử dụng quy trình chung 9C và chất trung gian này, thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-[4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin.

HRMS được tính toán đối với $C_{15}H_{15}N_2O_3F_3$: 328,1035, thực nghiệm: 329,1099 (M+H).

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): 3,35 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,36 (m, 1H) 7,54 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,96 (d, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): 54,1, 56,3, 103,0, 107,7, 112,9, 116,8, 124,1, 129,1, 130,6, 134,1, 158,7, 160,3, 165,0, 165,5.

Bước C: [2-[4-Metoxy-2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-4-yl]metanol

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ 4-(dimetoxymetyl)-2-[4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin thu được sản phẩm điều chế 9ej.
MS: $(M+H)^+ = 285,2$.

Sản phẩm điều chế 9ek: [1-(4-Pyridylmetyl)pyrazol-5-yl]metanol

Bước A: 4-[[5-(Dimetoxymetyl)pyrazol-1-yl]metyl]pyridin
Sử dụng quy trình chung 9D bắt đầu từ (hydrazinometyl)pyridin dihydroclorua thu được 4-[[5-(dimetoxymetyl)pyrazol-1-yl]metyl]pyridin.
^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): 3,17 (s, 6H), 5,40 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 6,37 (d, 1h), 7,02 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 8,50 (d, 2H).
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): 52,2, 53,3, 97,3, 106,7, 122,3, 139,0, 140,0, 147,1, 150,1.

Bước B: [2-(4-Pyridylmetyl)pyrazol-3-yl]metanol
Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 4-[5-(dimetoxymetyl)pyrazol-1-yl]pyridine thu được sản phẩm điều chế 9ek.
^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) = 4,46 (d, 2H), 5,35 (br, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 7,04 (dm, 2H), 7,43 (d, 1H), 8,49 (dm, 2H).
^{13}C NMR: (125 MHz, DMSO-d_6) = 51,6, 54,3, 105,9, 122, 4, 138,9, 143,5, 147,2, 150,1.

Sản phẩm điều chế 9el: [1-(2-Metoxyphenyl)pyrazol-3-yl]metanol
và
Sản phẩm điều chế 9em: [1-(2-Metoxyphenyl)pyrazol-5-yl]metanol

Bước A: 3-(Dimetoxymetyl)-1-(2-metoxyphenyl)pyrazol và 5-(dimetoxymetyl)-1-(2-metoxyphenyl)pyrazol
Sử dụng quy trình chung 9D bắt đầu từ 2-metoxyphenylhydrazin hydroclorua thu được 3-(dimetoxymetyl)-1-(2-metoxyphenyl)pyrazol là sản phẩm rửa giải đầu tiên.
MS: $(M+H)^+ = 249,2$.

Sản phẩm rửa giải thứ hai là 3-(dimetoxymetyl)-2-(2-metoxyphenyl)pyrazol.
MS: $(M+H)^+ = 249,2$.

Bước B1: [1-(2-Metoxyphenyl)pyrazol-3-yl]metanol
Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 3-(dimetoxymetyl)-1-(2-metoxyphenyl)pyrazol thu được [1-(2-metoxyphenyl)pyrazol-3-yl]metanol là sản phẩm điều chế 9el.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,08 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (td, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,13 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,86 (s, 3H).

Bước B2: [1-(2-Metoxyphenyl)pyrazol-5-yl]metanol
Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1-(2-metoxyphenyl)pyrazol thu được [1-(2-metoxyphenyl)pyrazol-5-yl]metanol là sản phẩm điều chế 9em.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,55 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,07 (td, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,14 (t, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,75 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9en: [1-[(2-Metoxyphenyl)metyl]pyrazol-5-yl]metanol
và
Sản phẩm điều chế 9eo: [1-[(2-Metoxyphenyl)metyl]pyrazol-3-yl]metanol

Bước A: 5-(Dimetoxymetyl)-1-[(2-metoxyphenyl)metyl]pyrazol và 3-(dimetoxymetyl)-1-[(2-metoxyphenyl) metyl]pyrazol
Sử dụng quy trình chung 9D bắt đầu từ (2-metoxyphenyl)metylhydrazin hydroclorua thu được 5-(dimetoxymetyl)-1-[(2-metoxyphenyl)metyl]pyrazol là sản phẩm rửa giải đầu tiên.
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3,19 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,56 (dm 1H), 6,84 (m, 1H), 7,01 (dm, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,46 (d, 1H).
^{13}C NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 48,2, 53,1, 55,2, 97,2, 106,2, 111,0, 120,7, 128,0, 129,1, 138,5.
Sản phẩm rửa giải thứ hai là 3-(dimetoxymetyl)-1-[(2-metoxyphenyl) metyl]pyrazol.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 3,23 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,82 (dm, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,03 (dm, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,69 (d, 1H).
^{13}C NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 50,5, 52,9, 55,9, 99,8, 104,0, 111,3, 120,8, 129,0, 129,6, 131,6.

Bước B1: [2-[(2-Metoxyphenyl)metyl]pyrazol-3-yl]metanol
Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1-[(2-metoxyphenyl)metyl]pyrazol thu được [1-[(2-metoxyphenyl)metyl]pyrazol-5-yl]metanol là sản phẩm điều chế 9en.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,39 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,29 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,83 (s, 3H).

Bước B2: [1-[(2-Metoxyphenyl)metyl]pyrazol-3-yl]metanol
Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 3-(dimetoxymetyl)-1-[(2-metoxyphenyl)metyl]pyrazol thu được [1-[(2-metoxyphenyl)metyl]pyrazol-3-yl]metanol là sản phẩm điều chế 9eo.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,63 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,19 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,97 (t, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,82 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 9ep: [1-(2-Etoxyetyl)pyrazol-5-yl]metanol

Bước A: 5-(Dimetoxymetyl)-1-(2-etoxyetyl)pyrazol
Sử dụng quy trình chung 9F bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol (sản phẩm điều chế 9a5) và 2-brometyl etyl ete thu được 5-(dimetoxymetyl)-1-(2-etoxyetyl)pyrazol.
MS: $(M+H)^+ = 215,2$.

Bước B: [1-(2-Etoxyetyl)pyrazol-5-yl]metanol
Sử dụng quy trình chung 9B bắt đầu từ 5-(dimetoxymetyl)-1-(2-etoxyetyl)pyrazol, thu được [2-(2-etoxyetyl)pyrazol-3-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ep).
HRMS được tính toán đối với $C_8H_{14}N_2O_2$: 170,1055, thực nghiệm: 171,1135 (M+H).

Sản phẩm điều chế 9eq: [2-(2-Flophenyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A: 2-Flo-N'-hydroxy-benzamidin

11,48g (165mmol) hydroxylamin hydroclorua và 13,87g (165mmol) $NaHCO_3$ được hòa tan trong 120mL MeOH và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. 10g (82,6mmol) 2-flobenzonitril được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 75 °C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Dung môi được làm bay hơi một phần, phần còn lại được lọc, được rửa bằng MeOH, nước lọc được cô cạn. Nước lọc được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm.

Bước B: 2-Flobenzamidin

12,67g 2-flo-N'-hydroxy-benzamidin (81,55mmol) được hòa tan trong AcOH ở 0 °C và 9,24mL (97,86mmol) Ac_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. 630mg 10% Pd/C được bổ sung và hỗn hợp được khuấy dưới áp suất H_2 4bar cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được lọc trên xelit và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được 2-flobenzamidin.

MS: $(M+H)^+ = 139.4$.

Bước C: 4-(Dimetoxymetyl)-2-(2-flophenyl)pyrimidin

Sử dụng quy trình chung 9C bắt đầu từ 2-flobenzamidin thu được 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-flophenyl)pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 249,2$.

Bước D: [2-(2-Flophenyl)pyrimidin-4-yl]metanol

Sử dụng quy trình chung 9A bắt đầu từ 4-(dimetoxymetyl)-2-(2-flophenyl)pyrimidin, thu được [2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9eq).

MS: $(M+H)^+ = 205,2$.

Sản phẩm điều chế 9er: [2-[2-(trideuteriometoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metanol

Bước A: N',2-dihydroxybenzamidin

17,5g H_2N-OH×HCl (252mmol) được hòa tan trong 250mL metanol, sau đó 21,1g $NaHCO_3$ (252mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó 15,0g 2-hydroxybenzonitril (126mmol) được bổ sung và được đun hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, hỗn hợp được lọc, và nước lọc được cô cạn đến khô. 75mL nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng 3x75mL etylaxetat. Lớp hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ để thu được các tinh thể màu nâu-vàng nhạt.

MS (ESI+): 153.2

Bước B: 2-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]phenol

18,0g N'-hydroxy-2-metoxy-benzamidin (118mmol) được hòa tan trong 350mL axit axetic và 13,4mL axetic anhydrit (14,49g, 141,9mmol) được bổ sung từng giọt ở 40°C. Sau đó hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 45 phút để đạt được sự chuyển hóa 100% bằng HPLC. 1,26g Pd/C (7 m/m%, Pd trên C, Strem Catalog No: 46-1900) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy dưới không khí H_2 4 bar trong 4 giờ để đạt được sự chuyển hóa 100%. Sau đó hỗn hợp được lọc qua Xelit, được rửa bằng axit axetic và nước lọc được cô cạn đến khô, sau đó bổ sung 20mL dietylete vào sản phẩm thô và hỗn hợp thu được được rung siêu âm trong 10 phút. Hỗn hợp được lọc, chất kết tủa được rửa bằng 30mL dietylete, và sau đó chất kết tủa được sấy khô để thu được các tinh thể màu vàng nhạt. Muối amidin của axit axetic thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm nữa.

Amidin thô được hòa tan trong 350mL metanol, sau đó 16,0g natri metoxyt(295mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ phòng, sau đó 28,7g (E)-4-(dimetylamino)-1,1-dimetoxy-but-3-en-2-on (sản phẩm điều chế 9a1) (166mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 3 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi, sau đó 150mL nước muối được bổ sung và độ pH được đưa đến 6 sử dụng HCl 2N. Hỗn hợp được chiết bằng 3 × 150mL etylaxetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên magie sulphat, được lọc và được cô cạn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột

nhanh sử dụng heptan và etylaxetat làm dung dịch rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt.
MS (ESI+): 247,2

Bước C: 4-(dimetoxymetyl)-2-[2-(trideuteriometoxy)phenyl]pyrimidin
Dung dịch chứa 5,06g 2-[4-(dimetoxymetyl)pyrimidin-2-yl]phenol (20,5mmol) trong 60mL DMF được bổ sung 7,70g xesi carbonat (23,6mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, sau đó ở 35°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm (55°C, 10 mbar), sau đó 60mL nước muối được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng 3x60mL etylaxetat. Lớp hữu cơ gom lại được sấy khô trên magie sulphat, được lọc và được cô cạn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etylaxetat làm dung dịch rửa giải.
MS (ESI+): 264,2

Bước D: [2-[2-(trideuteriometoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl]metanol
5N HCl (22mL, 1,2mL/mmol) được pha loãng với dioxan 22mL (1,2mL/mmol), sau đó 4,81g 4-(dimetoxymetyl)-2-[2-(trideuteriometoxy)phenyl]pyrimidin (18,27mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong argon ở 50°C trong 16 giờ để đạt được độ chuyển hóa 98% bằng HPLC. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Độ pH được điều chỉnh đến 9 bằng cách bổ sung từng phần 5,6g natri hydroxyt (140mmol) và dung dịch K_2CO_3 (aq, 10%). Ở 0°C, bổ sung từng phần 795mg natri bohydrua (1,15 eq, 21mmol) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau đó 20ml nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng 2x60mL etyl axetat. Bổ sung 30mL dung dịch NH_4Cl bão hòa vào pha nước, và dung dịch này được chiết bằng 2x60mL etyl axetat một lần nữa. Các lớp hữu cơ được gom lại, được sấy khô trên magie sulphat, được lọc và được cô cạn. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột ISCO 80g silicagold sử dụng heptan và etylaxetat làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm điều chế 9er là các tinh thể màu trắng.
MS (ESI+): 220,2

Sản phẩm điều chế 10a: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

1,77g etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8a) (2,5mmol), 1,17g (2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9aa) (7,5mmol) và 1,97g PPh_3 (7,5mmol) được hòa tan trong 50mL toluen khô, sau đó 1,74g ditertbutyl azodicarboxylat (7,5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,70 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,47 (dd, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,56 (dd, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,46 (br s, 4H), 2,24 (br s, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_5S_2$: 842,2487, thực nghiệm: 843,2660 (M+H).

Sản phẩm điều chế 10b: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

0,975g etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8b) (1,5mmol), 0,702g (2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9aa) (4,5mmol) và 1,180g PPh_3 (4,5mmol) được hòa tan trong 50mL toluen khô, sau đó 1,036g ditertbutyl azodicarboxylat (4,5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm, Et_2O được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy và rung siêu âm. Các tinh thể kết tủa màu trắng được lọc, được rửa bằng Et_2O.

Nước lọc được cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,69 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,30 (dd, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,47 (dd, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,56 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,85 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{39}ClFN_5O_5S_2$: 787,2065, thực nghiệm: 788,2148 (M+H).

Sản phẩm điều chế 10c: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

1,39g etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8c) (2,00mmol), 0,94g (2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9aa) (6,00mmol) và 1,57g PPh_3 (6,00mmol) được hòa tan trong 40mL toluen khô, sau đó 1,38g ditertbutyl azodicarboxylat (6,00mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,70 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (dm, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,35 (dm, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,71 (t, 1H), 5,48 (dd, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,50 (br s, 4H), 2,49 (dd, 1H), 2,27 (br s, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{42}ClFN_6O_6S_2$: 832,2280, thực nghiệm: 833,2332 (M+H).

Sản phẩm điều chế 10d: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

1.80g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8p) (2,5mmol), 1,17g (2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9aa) (7,5mmol) và 1,97g PPh_3 (7,5mmol) được hòa tan trong 50mL toluen khô, sau đó 1,74g ditertbutyl azodicarboxylat (7,5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.

HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S_2$: 856,2644, thực nghiệm: 857,2743 (M+H).

Sản phẩm điều chế 10e: Etyl (2R)-2-[($5R_a$)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

1,77g etyl (2R)-2-[($5R_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8q) (2,5mmol), 1,17g (2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9aa) (7,5mmol) và 1,97g PPh_3 (7.5mmol) được hòa tan trong 50mL toluen khô, sau đó 1,74g ditertbutyl azodicarboxylat (7,5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.

MS: (M+H) = 843,2

Sản phẩm điều chế 10f: Etyl (2S)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

1,77g etyl (2S)-2-[(5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8r) (2,5mmol), 1,17g (2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9aa) (7,5mmol) và 1,97g PPh_3 (7,5mmol) được hòa tan trong 50mL toluen khô, sau đó 1,74g ditertbutyl azodicarboxylat (7,5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.

MS: (M+H) = 843,2

Sản phẩm điều chế 11a: Etyl (2R)-2-[5-(3-clo-2-etyl-4-hydroxy-phenyl)-6-(2-furyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang)

403mg etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4e) (0,80mmol), 371mg [2-clo-3-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan (sản phẩm điều chế 5e) (0,85mmol), 57mg Ataphos (0,08mmol) và 652mg Cs_2CO_3 (2,00mmol) được hòa tan trong 8mL dioxan và 2mL nước. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong 15 phút bằng bức xạ lò vi sóng. Sau đó nước được bổ sung và độ pH được đưa đến 6 bằng HCl 2M. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo, sử dụng MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-(3-clo-2-etyl-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (MS (M+H): 735,2). Sau đó hợp chất này được hòa tan trong 2mL toluen, 0,45mL TBAF (0,45mmol trong THF 1M) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với DCM, được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 11a ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

MS (M+H): 579,2 trong cả hai chất đồng phân không đối quang.

Sản phẩm điều chế 11b: Etyl (2R)-2-[5-(3-flo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2-furyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang)

503mg etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4e) (1,00mmol), 378mg 2-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5g) (1,50mmol), 21mg Ataphos (0,03mmol) và 652mg Cs_2CO_3 (2,00mmol) được hòa tan trong 8mL dioxan và 2mL nước. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong 10 phút bằng bức xạ lò vi sóng. Sau đó nước được bổ sung và độ pH được đưa đến 6 bằng HCl 2M. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 11b ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

MS (M+H): 549,0, (M-H): 547,0 trong cả hai chất đồng phân không đối quang.

Sản phẩm điều chế 12: 4-Clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin

25,00g 4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1c) (84,31mmol), 39,94g 1-[2-[2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5b) (101,2mmol) và 53,69g K_3PO_4 (252,9mmol) được hòa tan trong 300mL DME và 200mL nước. 946mg palladium axetat (4,221mmol) và 3,021g $^nBuPAd_2$ (8,433mmol) được bổ sung, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở 60°C dưới không khí argon cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó DME được làm bay hơi và chất rắn kết tủa được lọc và được rửa bằng nước. Bổ sung 100mL MeCN vào chất rắn đã được lọc và hỗn hợp được rung siêu âm, và sau đó hỗn hợp được lọc để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt là sản phẩm điều chế 12.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,98 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,54 (br s, 4H), 2,32 (br s, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 13: 4-Clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin

21,95g 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl] thieno-[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 12) (50,20mmol) được hòa tan trong 500mL THF khô trong N_2 và sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C. 50,20mL lithi diisopropylamit (100,4mmol, 2M trong THF, EtPh, hexan) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó 25,48g iot (100,4mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi; phần còn lại được pha loãng với DCM, được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat 10%. Lớp nước được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn. 50mL MeCN được bổ sung và hỗn hợp được rung siêu âm trong 10 phút, được lọc, được rửa bằng MeCN thu được chất rắn màu vàng nhạt là sản phẩm điều chế 13.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,93 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,56 (br s, 4H), 2,34 (br s, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 14: 4-Clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

3,00g 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 13) (5,32mmol), 2,06g 2-(2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (9,05mmol), 377mg AtaPhos (0,53mmol) và 5,205g xesi carbonat (15,97mmol) được nạp vào bình 250mL. 80mL dioxan và 20mL nước được bổ sung, và sau đó được khuấy ở 70°C dưới không khí argon cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Bổ sung nước muối vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM / MeOH làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm điều chế 14.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,93 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 15a: Metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-5-nitro-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat

483mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 6i) (1,00mmol) được hòa tan trong 10mL MeCN, sau đó bổ sung 139mg nitroni tetrafloborat (1,05mmol) được tạo huyền phù trong 10mL MeCN và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 50 phút. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 15a.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,19 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,72 (m, 2H), 5,59 (dd, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H), 2,74-2,61 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,18 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{22}ClN_3O_6S$: 527,0918, thực nghiệm: 528,0986 (M+H).

Sản phẩm điều chế 15b: Metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat

1,339g metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-5-nitro-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 15a) (2,536mmol) được hòa tan trong 40mL MeOH. Bổ sung 270mg Selcat Q6 và hỗn hợp được khuấy ở 40°C dưới áp suất H_2 4 atm. trong 90 phút. Sau đó hỗn hợp được lọc qua Xelit và các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 15b.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,78 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,67 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,45 (dd, 1H), 4,88 (br s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,92 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,72-2,59 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,17 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{24}ClN_3O_4S$: 497,1176, thực nghiệm: 498,1259 (M+H).

Sản phẩm điều chế 15c: Metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[7-clo-2-(clometyl)-6-metyl-1,3-benzoxazol-5-yl]-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat

100mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 15b) (0,20mmol) được hòa tan trong 0,5mL toluen khô trong N_2. Bổ sung 57 µL trietyl-ortocloaxetat (0,30mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 15c.

MS (M+H): 556,0.

Sản phẩm điều chế 15d: Metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-5-iot-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat

483mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 6i) (1,0mmol) được hòa tan trong 5mL EtOH, sau đó bổ sung 305mg iot (1,2mmol) và 405mg Ag_2SO_4 (1,3mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 90 phút. Sau đó hỗn hợp được lọc, nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 15d.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,10 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,63 (m, 2H), 5,49 (dd, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,17 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{22}ClIN_2O_4S$: 608,0034, thực nghiệm: 609,0130 (M+H).

Sản phẩm điều chế 15e: Metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3,5-diclo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat

483mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 6i) (1,0mmol) được hòa tan trong 5mL THF, sau đó bổ sung 147mg NCS (1,1mmol) và hỗn hợp được khuấy ở

50°C trong 3 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 15e.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,21 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,66 (m, 2H), 5,52 (dd, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,98 (dd, 1H), 2,70-2,60 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,17 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_4S$: 516,0677, thực nghiệm: 517,0772 (M+H).

Sản phẩm điều chế 15f: Metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-brom-3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat

169mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 6i) (0,35mmol) được hòa tan trong 2mL THF, sau đó bổ sung 64mg NBS (0,36mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 10 phút. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 15f.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,10 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,65 (m, 2H), 5,50 (dd, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,98 (dd, 1H), 2,70-2,59 (m, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,16 (t, 3H).

MS (M+H): 561.0, (M-H): 559,0.

Trừ khi có chỉ định khác, các hợp chất sản phẩm điều chế 16a đến 16g thu được bằng cách Sử dụng quy trình chung 16A được mô tả dưới đây.

Quy trình chung 16A:

2,5 eq. 4-clo-6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1d), 1,0 eq. rượu thích hợp và 1,5 eq. xesi carbonat được hòa tan trong DMSO khô (0,25M trong sản phẩm điều chế 1d). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước, độ pH được đưa đến 7 bằng HCl 2M, và sau đó được chiết

bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải.

Sản phẩm điều chế 16a: Etyl (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 16A và etyl (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3bg) làm rượu thích hợp thu được sản phẩm điều chế 16a.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,73 (dt, 1H), 5,92 (dd, 2H), 5,82 (t, 1H), 4,20 (dq, 2H), 3,40 (d, 2H), 2,93 (q, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,21 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 16b: Etyl (2R)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 16A và etyl (2R)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3bd) làm rượu thích hợp thu được sản phẩm điều chế 16b.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,48 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 5,81 (dd, 1H), 4,54 (dt, 2H), 4,19 (dq, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,92 (q, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 16c: Etyl (2S)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 16A và etyl (2S)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3be) làm rượu thích hợp thu được sản phẩm điều chế 16c.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,48 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 5,81 (dd, 1H), 4,54 (dt, 2H), 4,19 (dq, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,92 (q, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 16d: Etyl 3-(benzofuran-7-yl)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 16A và etyl 3-(benzofuran-7-yl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3bb) làm rượu thích hợp thu được sản phẩm điều chế 16d.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,47 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,94 (dd, 1H), 4,18 (dq, 2H), 3,79-3,66 (m, 2H), 2,90 (q, 2H), 1,31 (t, 3H), 1,16 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 16e: Etyl (2S)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-flophenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung 16A và etyl (2S)-3-(2-flophenyl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3az) làm rượu thích hợp thu được sản phẩm điều chế 16e.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,48 (s, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,78 (dd, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,53-3,41 (m, 2H), 2,92 (q, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 16f: Etyl (2R)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-flophenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung 16A và etyl (2R)-3-(2-flophenyl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3ba) làm rượu thích hợp thu được sản phẩm điều chế 16f.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,48 (s, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,78 (dd, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,53-3,41 (m, 2H), 2,92 (q, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 16g: Etyl (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat

Sử dụng quy trình chung 16A và etyl (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3bh) làm rượu thích hợp thu được sản phẩm điều chế 16g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,73 (dt, 1H), 5,92 (dd, 2H), 5,82 (t, 1H), 4,20 (dq, 2H), 3,40 (d, 2H), 2,93 (q, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,21 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 17a: Etyl (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-[($5R_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat

và

Sản phẩm điều chế 17b: Etyl (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat

0,482g etyl (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 16a) (0,92mmol), 0,737g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (2,74mmol), 0,041g $Pd(OAc)_2$ (0,18mmol) 0,130g ^{n}BuPAd$_2$ (0,36mmol), 2,7mL dung dịch Bu_4NOH (2,7mmol, 1,0M trong nước) và 6,6mL DME được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng cùng với khuấy. Độ pH của hỗn hợp được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng MTBE. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải, thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn là sản phẩm điều chế 17a, và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn là sản phẩm điều chế 17b.

Sản phẩm điều chế 17a: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,28 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,58 (t, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,97 (dd, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,44 (dd, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,09 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 17b: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,23 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,43 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,58 (dd, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,04 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 17c: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)propanoat

0,525g etyl (2R)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 16b) (1,0mmol), 0,670g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (2,5mmol), 0,063g AtaPhos (0,09mmol), 2.5mL dung dịch Bu_4NOH (2,5mmol, 1,0 M trong nước) và 4,5mL 2-MeTHF được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng cùng với khuấy. Độ pH của hỗn hợp được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng MTBE. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải, thu hồi chất chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn là sản phẩm điều chế 17c.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,23 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,45 (dd, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 17d: Etyl (2S)-2-[($5R_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)propanoat

0,525g etyl (2S)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 16c) (1,0mmol), 0,670g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (2,5mmol), 0,063g AtaPhos (0,09mmol), 2,5mL dung dịch Bu_4NOH (2,5mmol, 1,0M trong nước) và 4,5mL 2-MeTHF được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng cùng với khuấy. Độ pH của hỗn hợp được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng MTBE. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải, thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn là sản phẩm điều chế 17d.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,23 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,45 (dd, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 17e: Etyl (2R)-3-(benzofuran-7-yl)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat

và

Sản phẩm điều chế 17f: Etyl (2S)-3-(benzofuran-7-yl)-2-[(5R_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat

0,647g Etyl 3-(benzofuran-7-yl)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 16d) (1,24mmol), 0,766g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (2,85mmol), 0,087g AtaPhos (0,12mmol), 2,5mL dung dịch Bu_4NOH (2,5mmol, 1,0M trong nước) và 5mL 2-MeTHF được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng cùng với khuấy. Độ pH của hỗn hợp được đưa đến 6 bằng HCl 2M, hỗn hợp được lọc qua một miếng đệm bằng xelit, và miếng đệm được rửa cả với nước và MTBE. Các pha sau đó được tách ra, lớp nước được chiết bằng MTBE. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô cạn. Hỗn hợp chứa bốn đồng phân lập thể đầu tiên được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải, và thu hồi hỗn hợp raxemic rửa giải muộn hơn. Sau đó tách tiếp hỗn hợp bằng sắc ký tách đồng phân quang học, Cột: AD, Dung dịch rửa giải: heptan / EtOH. Chất đồng phân đối ảnh rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 17e với ee> 99,8% và chất đồng phân đối ảnh rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 17f với ee: 99,6%.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,25 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,36 (m, 1H), 5,57 (dd, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 0,94 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 17g: Etyl (2S)-2-[(5R_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-flophenyl)propanoat

0,425g Etyl (2S)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-flophenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 16e) (0,85mmol), 0,570g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (2,12mmol), 0,053g AtaPhos (0,075mmol), 2,13mL dung dịch Bu_4NOH (2,13mmol, 1,0M trong nước) và 4mL 2-MeTHF được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng cùng với khuấy. Độ pH của hỗn hợp được đưa đến 6 bằng HCl 2M, hỗn hợp được lọc qua một miếng đệm xelit, miếng đệm được rửa cả với nước và MTBE. Các pha sau đó được tách ra, lớp nước được chiết bằng MTBE. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải, thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn là sản phẩm điều chế 17g.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,23 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,97 (td, 1H), 6,45 (td, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,00 (m, 2H), 2,93 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,02 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 17h: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-flophenyl)propanoat

0,425g Etyl (2R)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-flophenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 16f) (0,85mmol), 0,570g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (2,12mmol), 0,053g AtaPhos (0,075mmol), 2,13mL dung dịch Bu_4NOH (2,13mmol, 1,0M trong nước) và 4mL 2-MeTHF được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng cùng với khuấy. Độ pH của hỗn hợp được đưa đến 6 bằng HCl 2M, hỗn hợp được lọc qua một miếng đệm xelit, miếng đệm được rửa cả với nước và MTBE. Các pha sau đó được tách ra, lớp nước được chiết bằng MTBE. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng

heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải, thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn là sản phẩm điều chế 17h.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,23 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,97 (td, 1H), 6,45 (td, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,00 (m, 2H), 2,93 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,02 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 17i: Etyl (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat

và

Sản phẩm điều chế 17j: Etyl (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-[(5R_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat

0,482g etyl (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 16g) (0,92mmol), 0,737g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (2,74mmol), 0,041g $Pd(OAc)_2$ (0,18mmol), 0,130g ^{n}BuPAd_2 (0,36mmol), 2,7mL dung dịch Bu_4NOH (2,7mmol, 1,0 M trong nước) và 6,6mL DME được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng cùng với khuấy. Độ pH của hỗn hợp được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng MTBE. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải, thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn là sản phẩm điều chế 17i, và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn là sản phẩm điều chế 17j.

Sản phẩm điều chế 17i: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,28 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,58 (t, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,97 (dd, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,44 (dd, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,09 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 17j: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,23 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,94 (s, 1H),

5,92 (d, 1H), 5,43 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,58 (dd, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,04 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 18a: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-5-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl) propanoat

444mg etyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4k) (0,85mmol), 297mg 2-clo-6-metoxy-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5k) (1,00mmol), 62mg $PdCl_2$ × dppf (0,085mmol) và 326mg Cs_2CO_3 (1,00mmol) được hòa tan trong 8mL dioxan và 2mL nước. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong 10 phút bằng bức xạ lò vi sóng. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 18a.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,60 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,05 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,11 (t, 3H). HRMS được tính toán đối với $C_{29}H_{27}ClN_2O_6S$: 566,1278, thực nghiệm: 567,1360 (M+H).

Sản phẩm điều chế 18b: Etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2,5-dimetyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (Hỗn hợp of chất đồng phân không đối quangrs)

522mg etyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4k) (1,00mmol), 351mg 2-clo-3,6-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5l) (1,24mmol), 73mg $PdCl_2$ × dppf (0,10mmol) và 489mg Cs_2CO_3 (1,50mmol) được hòa tan trong 8mL dioxan và 2mL nước. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong 12 phút bằng bức xạ lò vi sóng. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung

hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 18b ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,25 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,06/6,94 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,65/6,61 (t, 1H), 6,11/6,06 (dd, 1H), 5,33/5,25 (dd, 1H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,09/3,05 (dd, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,27/2,26 (s, 3H), 2,18/2,09 (s, 3H), 2,04/2,02 (s, 3H), 1,09 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{29}H_{27}ClN_2O_5S$: 550,1329, thực nghiệm: 551,1412 (M+H).

Sản phẩm điều chế 18c: Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-5-flo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl) propanoat

522mg etyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4k) (1,00mmol), 403mg 2-clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5m) (1,5mmol), 71mg AtaPhos (0,1mmol) và 652mg Cs_2CO_3 (2.00mmol) được hòa tan trong 8mL dioxan và 2mL nước. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong 15 phút bằng bức xạ lò vi sóng. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 18c.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,56 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,17 (dt, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,06 (m, 6H), 1,08 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{28}H_{24}ClFN_2O_5S$: 554,1078, thực nghiệm: 555,1166 (M+H).

Sản phẩm điều chế 19a: Etyl 3-(benzofuran-4-yl)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat

2,676g 4-clo-5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2f) (8mmol), 0,937g etyl 3-(benzofuran-4-yl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3bc) (4mmol) và 1,955g Cs_2CO_3 (6mmol) được nạp vào bình. Bổ sung 20mL DMSO khô và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước, độ pH được đưa đến 8 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm điều chế 19a.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,82 (dd, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,71-3,59 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 20a: Etyl (2R)-3-(benzofuran-4-yl)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat

và

Sản phẩm điều chế 20b: Etyl (2S)-3-(benzofuran-4-yl)-2-[($5R_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat

0,850g etyl 3-(benzofuran-4-yl)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 19a) (1,6mmol), 0,859g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (3,2mmol), 0,110g AtaPhos (0,16mmol) và 1,043g Cs_2CO_3 (3,2mmol) được nạp vào ống nghiệm phản ứng trong lò vi sóng. Bổ sung 16mL Dioxan và 4,8mL H_2O và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 80°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Hỗn hợp được lọc qua một miếng đệm xelit, miếng đệm được rửa cả với nước và MTBE. Độ pH của nước lọc được điều chỉnh đến 7 bằng HCl 2M, và sau đó lắc hỗn hợp. Pha nước được chiết bằng MTBE, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Hỗn hợp chứa bốn đồng phân lập thể đầu tiên được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải và thu hồi hỗn hợp raxemic rửa giải muộn lơn. Sau đó hỗn hợp này được tách bằng sắc ký tách đồng phân quang học, Cột: AD, Dung dịch rửa giải: heptan / etanol. Sản phẩm rửa giải

sớm hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 20a với ee: 96,8%, sản phẩm rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 20b với ee>99,8%.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,31 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,49 (dd, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 0,97 (t, 3H).

Sản phẩm điều chế 21: Metyl (2R)-2-(6-brom-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat

15,39g 6-brom-4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1e) (41mmol), 11,08g metyl (2R)-2-hydroxy-3-phenyl-propanoat (61,5mmol) và 26,71g xesi carbonat (82mmol) được nạp vào bình 100mL. Bổ sung 40mL DMSO khô và hỗn hợp được khuấy ở 70°C dưới không khí argon cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 200mL nước, và sau đó pH được đưa đến ~5. Sản phẩm kết tủa được thu hồi bằng cách lọc.

MS (M+H) = 519,0.

Sản phẩm điều chế 22: Metyl (2R)-2-[6-brom-(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat

1,557g metyl (2R)-2-(6-brom-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 21) (3,0mmol), 1,289g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (4.8mmol), 219mg Pd(ddpf)Cl_2 (0.3mmol) và 2,931g xesi carbonat (9,0mmol) được nạp vào ống nghiệm lò vi sóng 30mL. Sau khi bổ sung 12mL dioxan và 6mL nước, phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong nitơ cùng với khuấy trong 25 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và độ pH được đưa đến 5 bằng HCl 2M. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 22.

MS (M+H) = 532,0.

Sản phẩm điều chế 23a: [2-Clo-4-(4-clothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan

34,50g 4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1c) (116,3mmol), 59,32g [2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan (sản phẩm điều chế 5c) (139,6mmol), 653mg $Pd(OAc)_2$ (2,908mmol), 2,085g $^nBuPAd_2$ (5,817mmol) và 74,09g K_3PO_4 (349,0mmol) được nạp vào bình 1L. Sau khi bổ sung 450mL DME và 150mL nước, phản ứng được khuấy trong nitơ ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp phản ứng và sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rung siêu âm trong axetonitril / nước (3:1) và được thu hồi bằng cách lọc tạo ra sản phẩm điều chế 23a.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,95 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,40-1,29 (m, 3H), 1,10 (dd, 18H).

Sản phẩm điều chế 23b: 4-Clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin

Bước A:

Hỗn hợp chứa 4,26g axit (3-clo-2-metyl-phenyl)boronic (25,0mmol) và 2,954g 2,3-dimetylbutan-2,3-diol (25,0mmol) được hòa tan trong 125mL 2-Me-THF và 0,2g nhựa trao đổi ion khô Amberlyst 15 H^+ (được làm bay hơi đồng thời trước với toluen) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Dung dịch được lọc qua một miếng đệm xelit, hỗn hợp được rửa bằng 2-MeTHF và nước lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm tạo ra 2-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan. Nguyên liệu thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm nữa.

Bước B:

3,558g 4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1c) (12,0mmol), 3,636g 2-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (Bước A, 14,4mmol), 67,4mg $Pd(OAc)_2$ (0,3mmol), 0,215g $^nBuPAd_2$ (0,6mmol) và 7,645g K_3PO_4 (36,0mmol) được nạp vào bình. Sau khi bổ sung 45mL DME và 15mL nước hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 23b.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,89 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 2,14 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 24a: [2-Clo-4-(4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan

38,00g [2-clo-4-(4-clothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan (sản phẩm điều chế 23a) (81,27mmol) được hòa tan trong 1L THF khô sau đó được làm lạnh đến -78°C dưới không khí argon. Bổ sung 48,76mL lithi diisopropylamit (97,53mmol, 2M trong THF, EtPh, hexan) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó 24,75g iot (97,53mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$, sau đó được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rung siêu âm trong axetonitril / nước (3:1) và được thu hồi bằng cách lọc.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,91 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,10 (dd, 18H).

Sản phẩm điều chế 24b: 4-Clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d] pyrimidin

1,48g 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 23b) (5,0mmol) được hòa tan trong 30mL THF khô sau đó được làm lạnh đến -78°C dưới không khí argon. 2,75mL lithi diisopropylamit (5,5mmol, 2M trong THF, EtPh,

hexan) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó 1,675g iot (6,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$, sau đó được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 24b.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,82 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 2,09 (s, 3H).

Sản phẩm điều chế 25: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

37,85g [2-clo-4-(4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan (sản phẩm điều chế 24a) (63,7mmol), 15,71g metyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ad) (70mmol) và 62,3g Cs_2CO_3 (191mmol) được nạp vào bình 500mL. 150mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 65°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước đá, độ pH được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 100mL THF, 76.4mL TBAF (1M trong THF) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Xấp xỉ 50mL dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là sản phẩm điều chế 25.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS: (M+H) = 625,0055.

Sản phẩm điều chế 26a: Etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl) etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat

7,1g 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 13) (12,6mmol), 4,45g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(R)) (15,12mmol) và 12,32g Cs_2CO_3 (32,81mmol) được nạp vào bình 250mL. 100mL tert-butanol và 50mL DMSO được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 90°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và sau đó hỗn hợp được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 26a là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

MS: (M+H) = 821,0.

Sản phẩm điều chế 26b: Etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat

6,7g etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 26a) (8,15mmol) được hòa tan trong 75mL etanol, sau đó 75mL HCl (1,25 M trong etanol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 26b là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

MS: (M+H) = 737,0.

Sản phẩm điều chế 26c: Etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat

5,5g etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 26b) (7,46mmol), 2,3g (1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dd) (14,92mmol) và 3,91g triphenyl phosphin (14,92mmol) được hòa tan trong 100mL toluene tuyệt đối, sau đó 2,6g ditertbutyl azodicarboxylat (14,92mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 26c là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

MS: $(M+H)^+ = 873,0$.

Sản phẩm điều chế 27: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

441mg etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8g) (0,6mmol), 252mg (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol (1,8mmol) và 472mg triphenyl phosphin (1,8mmol) được hòa tan trong 10mL toluene tuyệt đối, sau đó 414mg ditertbutyl azodicarboxylat (1,8mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 27.

MS: (M+H) = 856,6.

Sản phẩm điều chế 28a: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flo-3-hydroxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

857mg etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metoxy pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 27) (1,0mmol) được hòa tan trong 20mL DCM, và 5,3mL BBr_3 (1M trong DCM, 5,3mmol) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước, độ pH được đưa đến 6 bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước bão hòa), và sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 28a.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,15 (br s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,48 (dd, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H), 2,89-2,47 (br s, 8H), 2,77 (br s, 2H), 2,57 (dd, 1H), 2,42 (br s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).

MS: (M+H) = 843,2.

Sản phẩm điều chế 28b: Etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flo-3-hydroxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

Bước A:

Dung dịch chứa 3,212g 4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1c, 10,83mmol), 6,897g K_3PO_4 (32,49mmol), 388mg bis(1-adamantyl)-butyl-phosphan (1,083mmol) trong 50mL dimetoxyetan và 15mL nước 4,609g 2-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (sản phẩm điều chế 5d, 16,31mmol) và 729mg palladi (II) axetat (1,083mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ trong không khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và độ pH được điều chỉnh đến 7 sử dụng 2N HCl. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc

làm dung dịch rửa giải thu được 4-clo-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,98 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Bước B :

2,706g sản phẩm ở bước A (8,35mmol) được hòa tan trong 50mL THF, hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C và 5mL lithi diisopropylamit (2M trong THF, 10mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. 4.5mL lithi diisopropylamit nữa (2M trong THF, 9mmol) được bổ sung từng giọt, và tiếp tục khuấy ở -78°C trong 30 phút và sau đó 4,223g iot (16,64mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau 30 phút, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Bổ sung nước, sau đó là dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp và sau đó hỗn hợp được chiết bằng dietylete. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải tạo ra 4-clo-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin.

MS: $(M+H)^+ = 452,0$.

Bước C:

2,055g sản phẩm ở Bước B (4,57mmol), 1,540g 2-[4-flo-3-(metoxymetoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (sản phẩm điều chế BA5, 5,459mmol) và 2,965g xesi carbonat (9,10mmol) được hòa tan trong 30mL dioxan và 10mL nước, và 322mg bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin) diclopalladium(II) (AtaPhos, 0,4548mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong nitơ ở 55°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước và độ pH được điều chỉnh đến 7 sử dụng HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4-clo-5-

(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-[4-flo-3-(metoxymetoxy)phenyl]thieno [2,3-d]pyrimidin.
MS: $(M+H)^+$ = 479,0.

Bước D:
1,824g sản phẩm ở Bước C (3,805mmol) và 2,529g etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3ah, 7,610mmol) trong 40mL tert-butanol được bổ sung 5,005g xesi carbonat (15,36mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 65°C cho đến khi không thu được sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước và độ pH được điều chỉnh đến 7 sử dụng HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-[4-flo-3-(metoxymetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat.
MS: $(M+H)^+$ = 775,0.

Bước E:
1,373g sản phẩm ở Bước D (1.771mmol) được hòa tan trong 50mL HCl (1,25M trong EtOH) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng sau đó bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm điều chế 28b.
HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{32}ClFN_4O_7S$: 730,1664; thực nghiệm 731,1746 (M+H).

Sản phẩm điều chế 29: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-clopyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat

Sử dụng bước A của quy trình chung (Ia) và (2-clopyrimidin-4-yl)metanol làm dẫn xuất rượu thích hợp thu được sản phẩm điều chế 29.

HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{41}Cl_2FN_6O_5S$: 830,2220; thực nghiệm 831,2275 (M+H).

Sản phẩm điều chế 30: Etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

43,00g 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 13) (76,33mmol), 34,3g (2R)-2-hydroxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl] propanoat (sản phẩm điều chế 3br) (83,9mmol) và 74,62g Cs_2CO_3 (229mmol) được nạp vào bình 1L. Bổ sung 200mL tert-butanol và 200mL DMSO và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 250mL EtOH và 250mL HCl 1,25M trong EtOH và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết EtOH được làm bay hơi, sau đó muối HCl được xử lý cẩn thận với dung dịch K_2CO_3 10% bão hòa, được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng MeOH và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 30.

HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClIN_6O_6S$: 934,1776, thực nghiệm: 468,0966 và 468,0966 đối với hai chất đồng phân không đối quang (M+2H)

Sản phẩm điều chế 31: Etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIa) và axit 4-hydroxyphenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp thu được sản phẩm điều chế 31 dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{49}ClN_6O_7S$: 900,3072; thực nghiệm 451,1630 (M+2H).

Sản phẩm điều chế 32: Etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-5-yl]metoxy]phenyl]propanoat

386mg (1mmol) 5-brom-4-clo-6-[4-(metoxymetoxy)phenyl]thieno[2,3-d] pyrimidin (sản phẩm điều chế 2i), và 403mg (1,05mmol) etyl 2-hydroxy-3-[2-[[2-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3bp) được hòa tan trong 6mL dioxan, sau đó 977mg (3mmol) Cs_2CO_3 được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó bổ sung 0,473g (1,16mmol) sản phẩm điều chế 5b, 71mg AtaPhos (0,1mmol) và 5mL H_2O, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi khuấy, độ pH của pha nước được đưa đến 5 bằng HCl 2M. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải. Chất trung gian này được hòa tan trong 3mL HCl 1,25M/EtOH và được khuấy ở 50°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được rót vào nước-đá, độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 32.

MS: $(M+H)^+$ = 865,2; $(M-H)^-$ = 863,0.

Sản phẩm điều chế 33: Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2,2,2-trifloetoxy]phenyl]propanoat

Bước A:

386mg (1mmol) 5-brom-4-clo-6-[4-(metoxymetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2i), 351mg (1,2mmol) etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3bl) và 977mg (3mmol) Cs_2CO_3 được hòa tan trong 6ml dioxan và được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó 473mg (1,2mmol) sản phẩm điều chế 5b, 71mg (0,1mmol) Ataphos, và 5mL H_2O được bổ sung vào hỗn hợp và được khuấy ở 70°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước muối, độ pH được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi.

MS: (M+H)+ = 829,2.

Bước B:

Chất trung gian này được hòa tan trong 3mL HCl 1,25M/EtOH và 4mL EtOH và được khuấy ở 50°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được rót vào nước-đá, độ pH được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế 33.

MS: $(M+H)^+$ = 785,2. $(M-H)^-$ = 783,0.

Sản phẩm điều chế 34: 2-(2-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-yl)etanol

Bước A: 2-(2-tert-butoxycarbonyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-yl)etanol

1,441g (5mmol) 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylic axit tert-butyl este hemioxylat được hòa tan trong 10mL ACN, sau đó 1,25g (10mmol) 2-brometanol và 2,073g (15mmol) K_2CO_3 được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được lọc và cô cạn trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]):55 (35), 56 (37), 57 (70), 82 (33), 155 (100), 169 (17), 211 (56), 242 (2, [M^+]).

Bước B: 2-(2-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-yl)etanol
0,464g (1,9mmol) chất trung gian thu được từ bước A ở trên được hòa tan trong 10mL THF khô và được làm lạnh đến 0°C. 5,7mL dung dịch (trong THF) $LiAlH_4$ 1M được bổ sung trong N_2 và hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó 215µl nước, 215µl dung dịch NaOH 15% được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 0°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc, nước lọc được cô cạn trong chân không để thu được sản phẩm điều chế 34.
^{1}H-NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 4,34 (br, 1 H), 3,28 (t, 2 H), 3,13 (s, 4 H), 3,1 (s, 4 H), 2,34 (t, 2 H), 2,12 (s, 3 H).
^{13}C-NMR: (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 66,2, 64,8, 61,8, 59,7, 46,1.

Sản phẩm điều chế 35a: 1-iotetyl axetat
Sử dụng quy trình chung (XXXVII) và axetyl clorua làm dẫn xuất alkanoyl-clorua thích hợp thu được sản phẩm điều chế 35a.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,84 (q, 1H), 2,20 (d, 3H), 2,09 (s, 3H)

Sản phẩm điều chế 35b: 1-iotetyl 2,2-dimetylpropanoat
Sử dụng quy trình chung (XXXVII) và 2,2-dimetylpropanoyl clorua làm dẫn xuất alkanoyl-clorua thích hợp thu được sản phẩm điều chế 35b.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87 (q, 1H), 2,22 (d, 3H), 1,21 (s, 9H)

Sản phẩm điều chế 35c: 1-iotetyl propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXXVII) và propanoyl clorua làm dẫn xuất alkanoyl-clorua thích hợp thu được sản phẩm điều chế 35c.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,88 (q, 1H), 2,37 (q, 2H), 2,22 (d, 3H), 1,17 (t, 3H)

Sản phẩm điều chế 35d: 1-iotetyl 2-metylpropanoat

Sử dụng quy trình chung (XXXVII) và 2-metylpropanoyl clorua làm dẫn xuất alkanoyl-clorua thích hợp thu được sản phẩm điều chế 35d.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,88 (q, 1H), 2,56 (sept, 1H), 2,22 (d, 3H), 1,19 (d, 6H)

Sản phẩm điều chế 35e: 1-iotetyl 2-metoxyaxetat

Sử dụng quy trình chung (XXXVII) và metoxyacetyl clorua làm dẫn xuất alkanoyl-clorua thích hợp thu được sản phẩm điều chế 35e.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (q, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,24 (d, 3H)

Sản phẩm điều chế 36: Etyl (2R)-2-[5-(3-clo-2-xyano-4-hydroxy-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXXIV, Bước A) và axit (3-clo-2-xyano-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)boronic (sản phẩm điều chế 5x) làm axit boronic thích hợp, quan sát được sự khử silyl hóa trong suốt quá trình phản ứng phản ứng liên hợp Suzuki. Sau khi tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được etyl (2R)-2-[5-(3-clo-2-xyano-4-hydroxy-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

MS: (M+H) = 788,0

Sản phẩm điều chế 37: Etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-(metoxymetoxy)-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXXIV, Bước A) và [2-clo-3-(metoxymetoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan (sản phẩm điều chế 5y) làm boronic este thích hợp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được chất trung gian etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-(metoxymetoxy)-4-triisopropylsilyloxy-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.
MS (M+H): 979,2.
Chất trung gian tạo thành được hòa tan trong THF khô và 1,2 eq (1M trong THF) dung dịch tetrabutylammoni florua được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-4-hydroxy-2-(metoxymetoxy)phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.
MS (M-H): 821,0.
Sử dụng quy trình chung (XXXVIII) và chất trung gian này là dẫn xuất phenol thích hợp và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp thu được sản phẩm điều chế 37 dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.
MS (M+H): 948,8.

Sản phẩm điều chế 38: Etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-hydroxy-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat
2,00g etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-(metoxymetoxy)-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 37) (2,10mmol) được hòa tan trong 20mL HCl 1,25M trong EtOH và được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Độ pH được điều chỉnh đến ~ 6 và với NH_4CO_3, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được

sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm điều chế 38 dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.
MS (M+H): 904,8.

Sản phẩm điều chế BA1: 4,4,5,5-tetrametyl-2-thieno[3,2-b]thiophen-3-yl-1,3,2-dioxaborolan
0,782g 3-bromthieno[3,2-b]thiophen (3,6mmol), 3,626g 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (14mmol), 0,783g $PdCl_2$×dppf (1,07mmol) và 2,102g KOAc (21,4mmol) được hòa tan trong 4mL dioxan trong N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được lọc qua xelit. Nước lọc được cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải tạo ra sản phẩm điều chế BA1.
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,11 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 1,32 (s, 12H). HRMS được tính toán đối với $C_{12}H_{15}BO_2S_2$: 266,0607, thực nghiệm: 267,0682 (M+H).

Sản phẩm điều chế BA2: 4,4,5,5-tetrametyl-2-thieno[3,2-b]thiophen-2-yl-1,3,2-dioxaborolan
0,982g thieno[3,2-b]thiophen (7,0mmol) được hòa tan trong 40mL THF trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C. 7mL ^{n}BuLi (1,6 M trong hexan, 7,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó 1,6mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (7.7mmol) được bổ sung và sau 10 phút khuấy, hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, sau đó được chiết bằng THF, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm điều chế BA2.
MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 120 (19), 165 (25), 166 (100), 167 (44), 180 (17), 206 (22), 223 (60), 266 (68, [M^+]).

Sản phẩm điều chế BA3: 2-[4-flo-3-(metoxymetyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

0,801g LiCl (19mmol) được gia nhiệt ở 250°C trong 10 phút trong N_2. Sau đó hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và bình phản ứng được nạp 0,911g Mg (38mmol) và 30mL THF khô. Mg được hoạt hóa bằng 0,15mL iBu_2AlH (1M trong THF, 0,15mmol) trong 10 phút, sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và 3,313g 4-brom-1-flo-2-(metoxymetyl)benzen (15mmol) được bổ sung. Sau khi tạo thành chất phản ứng grignard (xấp xỉ 30 phút) ở 0°C, 4mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (20mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó được lọc qua xelit, được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Pha nước được chiết lại bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được sản phẩm điều chế BA3.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 59 (21), 85 (20), 134 (24), 135 (100), 136 (28), 150 (30), 165 (24), 166 (43), 167 (95), 192 (20), 251 (44, $[M^+]$).

Sản phẩm điều chế BA4: 2-(5-flo-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Trong bình 2L, 57,7g axit 5-brom-2-furoic (300mmol) và 108,1g Selectfluor (300mmol) được bổ sung vào 900mL pentan, sau đó 270mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (300mmol) được bổ sung từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Các lớp được tách ra, và lớp nước được chiết bằng pentan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$, sau đó được lọc vào một bình 3 cổ 4L đã sấy khô. Dung dịch tạo thành được pha loãng với 450mL THF khô trong N_2, sau đó được làm lạnh đến -78°C. 18mL ^nBuLi (10M trong hexan, 180mmol) được bổ sung từng giọt ($T < -65°C$) sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút. 36mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (180mmol) được bổ sung chậm ($T < -70°C$) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Dừng làm lạnh, và hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên -15°C sau đó được dập tắt bằng 600mL dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và được khuấy trong 15 phút. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng Et_2O. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cco cạn thu được sản phẩm điều chế BA4.

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 85,1 (21), 112,2 (20), 126,1 (26), 127,1 (100), 169,1 (21), 197,0 (14), 212,0 (21, [M^+]).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,08 (t, 1H), 5,86 (dd, 1H), 1,26 (s, 12H).

Sản phẩm điều chế BA5: 2-[4-flo-3-(metoxymetoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Bước A:

1,91g 5-brom-2-flo-phenol (10mmol) được hòa tan trong axeton (5mL). 1,20g clo(metoxy)metan (15mmol) và 2,76g K_2CO_3 (20mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng với nước và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 4-brom-1-flo-2-(metoxymetoxy)benzen.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):7,37 (dd, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,54 (s, 3H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 63 (40), 81 (71), 82 (45), 94 (100), 96 (35), 161 (91), 163 (87), 175 (34), 177 (35), 204 (28), 206 (27), 234 (91, [M^+]), 236 (89, [M^+]).

Bước B:

0,319g LiCl (7,5mmol) được gia nhiệt ở 250°C trong 10 phút trong N_2. Sau đó hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và bình phản ứng được nạp 0,366g Mg (15mmol) và 15mL THF khô. Mg được hoạt hóa bằng 0,06mL iBu_2AlH (1M trong THF, 0,06mmol) trong 10 phút, sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và 1,416g 4-brom-1-flo-2-(metoxymetoxy)benzen (6mmol) được bổ sung. Sau khi tạo thành chất phản ứng grignard (xấp xỉ 30 phút) ở 0°C, 1.5mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (7,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó được lọc qua xelit, được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng dung

dịch nước NH_4Cl bão hòa. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được sản phẩm điều chế BA5.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,60 (dd, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 57 (42), 59 (54), 83 (31), 85 (30), 138 (40), 151 (51), 152 (54), 153 (42), 166 (100), 237 (31), 252 (69), 282 (49, $[M^+]$).

Các hợp chất của sáng chế hiển thị đối xứng trục. Chúng có thể được tách ra dưới dạng hỗn hợp các đồng phân cấu dạng hoặc các đồng phân cấu dạng riêng rẽ (S_a hoặc R_a).

Quy trình chung (Ia)

Bước A:

1 eq. etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8a), 2 eq. rượu thích hợp và 2 eq. triphenyl phosphin được hòa tan trong toluen tuyệt đối (0,2 M trong phenol), sau đó 2 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế

bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (Ib)

Bước A:

1 eq. etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanyl pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 10a), 3,0 eq. dẫn xuất axit boronic thích hợp và 3,0 eq. đồng(I) thiophencarboxylat được hòa tan trong THF khô (0,1 M trong sản phẩm điều chế 10a), sau đó 0,15 eq. $Pd(PPh_3)_4$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 1. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{36}ClFN_4O_5S$: 690,2079; thực nghiệm 691,2147 (M+H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 2. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{42}ClFN_4O_6S$: 760,2498; thực nghiệm 761,2550 (M+H).

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

Bước A:

211mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8a) (0,3mmol) và 138mg K_2CO_3 (1,0mmol) được hòa tan trong 2mL DMF, sau đó 232mg 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong 8mL dioxan-nước 1:1 và 150mg LiOH × H_2O (3,57mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 3. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{35}ClF_4N_4O_5S$: 758,1953; thực nghiệm 759,1999 (M+H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và 2,2-difloetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 4. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{36}ClF_3N_4O_5S$: 740,2047; thực nghiệm 741,2119 (M+H).

Ví dụ 5 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1R hoặc S)-1-(1-pentyl-1H-pyrazol-5-yl)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1R hoặc S)-1-(1-pentyl-1H-pyrazol-5-yl)etanol (sản phẩm điều chế 9dn) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 5. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{50}ClFN_6O_5S$: 840,3236; thực nghiệm 421,1674 (M+2H).

Ví dụ 6 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1S hoặc R)-1-(1-pentyl-1H-pyrazol-5-yl)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1S hoặc R)-1-(1-pentyl-1H-pyrazol-5-yl)etanol (sản phẩm điều chế 9do) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 6. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{50}ClFN_6O_5S$: 840,3236; thực nghiệm 421,1679 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (6-metoxy-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)metanol (prepared theo Tabei K. et al., J. Heterocyclic Chem. 1985 22, 569-574,) làm rượu

thích hợp, thu được ví dụ 7. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; thực nghiệm 438,1444 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2,6-dimetoxypyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9cd) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 8. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$: 828,2508; thực nghiệm 415,1340 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (5-metyl-1,2-isoxazol-3-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 9. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{39}ClFN_5O_6S$: 771,2294; thực nghiệm 386,6226 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (5-flo-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 10. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{38}ClF_2N_5O_5S$: 785,2250; thực nghiệm 393,6212 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [6-(2-furyl)-2-pyridyl]metanol (sản phẩm điều chế 9ea) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 11. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{41}ClFN_5O_6S$: 833,2450; thực nghiệm 417,6304 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (6-(morpholin-4-yl)-pyridin-2-yl)metanol (được điều chế theo WO 02/42305 A1) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 12. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{46}ClFN_6O_6S$: 852,2872; thực nghiệm 427,1494 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (6-etoxy-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 13. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{43}ClFN_5O_6S$: 811,2607; thực nghiệm 406,6361 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và 2-pyridylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 14. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{39}ClFN_5O_5S$: 767,2344; thực nghiệm 384,6257 (M+2H).

Ví dụ 15 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9dw) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 15. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{50}ClFN_6O_5S$: 852,3236; thực nghiệm 427,1688 (M+2H).

Ví dụ 16 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metylpyridin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-metyl-4-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 16. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{41}ClFN_5O_5S$: 781,2501; thực nghiệm 391,6327 (M+2H).

Ví dụ 17 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(triflometyl)-4-pyridyl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 17. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{38}ClF_4N_5O_5S$: 835,2218; thực nghiệm 836,2334 (M+H).

Ví dụ 18 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(thiophen-2-yl)pyridin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-thienyl)-4-pyridyl]metanol (sản phẩm điều chế 9eb) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 18. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{41}ClFN_5O_5S_2$: 849,2222; thực nghiệm 425,6192 (M+2H).

Ví dụ 19 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-clopyridin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-clo-4-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 19. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{38}Cl_2FN_5O_5S$: 801.1955; thực nghiệm 802.2017 (M+H).

Ví dụ 20 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 20. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{46}ClFN_6O_6S$: 852,2872; thực nghiệm 427,1490 (M+2H).

Ví dụ 21 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyridin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-metoxy-4-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 21. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{41}ClFN_5O_6S$: 797,2450; thực nghiệm 399,6302 (M+2H).

Ví dụ 22 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-metoxyetoxy)pyridin-4-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 22. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{45}ClFN_5O_7S$: 841,2712; thực nghiệm 421,6410 (M+2H).

Ví dụ 23 Axit (2R)-3-{2-[(2-tert-butylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno [2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-tert-butylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9bh) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 23. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824,2923; thực nghiệm 413,1528 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-isopropylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9bd) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 24. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_5S$: 810,2766; thực nghiệm 406,1465 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-triflometylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9bj) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 25. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{37}ClF_4N_6O_5S$: 836,2171; thực nghiệm 837,2295 (M+H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-xyclopropylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9be) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 26. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{42}ClFN_6O_5S$: 808,2610; thực nghiệm 405,1363 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(4-clophenyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bo) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 27. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{41}Cl_2FN_6O_5S$: 878,2220; thực nghiệm 879,2355 (M+H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-xyclopentylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9bi) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 28. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{46}ClFN_6O_5S$: 836,2923; thực nghiệm 419,1537 (M+2H).

Ví dụ 29 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-phenylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-phenylpyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 29. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{42}ClFN_6O_5S$: 844,2610; thực nghiệm 423,1363 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bp) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 30. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; thực nghiệm 438,1415 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-pyridyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bq) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 31. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{41}ClFN_7O_5S$: 845,2562; thực nghiệm 423,6373 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(3-pyridyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9br) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 32. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{41}ClFN_7O_5S$: 845,2562; thực nghiệm 423,6337 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-thienyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bv) làm rượu thích hợp, thu đượcVí dụ 33. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{40}ClFN_6O_5S_2$: 850,2174; thực nghiệm 851,2245 (M+H).

Ví dụ 34 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(4-pyridyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bs) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 34. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{41}ClFN_7O_5S$: 845,2562; thực nghiệm 423,6358 (M+2H).

Ví dụ 35 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(furan-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(3-furyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bt) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 35. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{40}ClFN_6O_6S$: 834,2403; thực nghiệm 835,2443 (M+H).

Ví dụ 36 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(1,3-thiazol-2-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-thiazolyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bx) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 36. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{39}ClFN_7O_5S_2$: 851,2127; thực nghiệm 426,6120 (M+2H).

Ví dụ 37 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-etylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-etylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ba) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 37. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{42}ClFN_6O_5S$: 796,2610; thực nghiệm 399,1381 (M+2H).

Ví dụ 38 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metylpropyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-metylpropyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bf) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 38. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824,2923; thực nghiệm 825,2998 (M+H).

Ví dụ 39 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(xyclopropylmetyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(xyclopropylmetyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bg) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 39. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{44}ClFN_6O_5S$: 822,2766; thực nghiệm 412,1458 (M+2H).

Ví dụ 40 Axit (2R)-3-{2-[(2-benzylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-benzylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9by) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 40. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_5S$: 858,2766; thực nghiệm 430,1471 (M+2H).

Ví dụ 41 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-propylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-propylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9bb) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 41. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_5S$: 810,2766; thực nghiệm 406,1459 (M+2H).

Ví dụ 42 Axit (2R)-3-{2-[(2-butylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-butylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9bc) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 42. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824,2923; thực nghiệm 413,1500 (M+2H).

Ví dụ 43 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(dimetylamino)etyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-[2-(dimetylamino)etyl]pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bm) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 43. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{47}ClFN_7O_5S$: 839,3032; thực nghiệm 420,6614 (M+2H).

Ví dụ 44 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyetyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-metoxyetyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bl) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 44. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826,2716; thực nghiệm 414,1439 (M+2H).

Ví dụ 45 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(metoxymetyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(metoxymetyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bk) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 45. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{42}ClFN_6O_6S$: 812,2559; thực nghiệm 813,2622 (M+H).

Ví dụ 46 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(phenoxymetyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(phenoxymetyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bz) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 46. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; thực nghiệm 875,2790 (M+H).

Ví dụ 47 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(etoxymetyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(etoxymetyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bn) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 47. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826,2716; thực nghiệm 827,2783 (M+H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ap) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 48. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{47}ClFN_7O_6S$: 855,2981; thực nghiệm 428,6583 (M+2H).

Ví dụ 49 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9bw) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 49. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{40}ClFN_8O_5S$: 834,2515; thực nghiệm 418,1327 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9aq) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 50. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{48}ClFN_8O_5S$: 866,3141; thực nghiệm 434,1640 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9as) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 51. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{39}ClFN_9O_5S$: 835,2467; thực nghiệm 418,6292 (M+2H).

Ví dụ 52 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ar) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 52. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{45}ClFN_7O_6S$: 853,2825; thực nghiệm 427,6484 (M+2H).

Ví dụ 53 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[(2-metoxyetyl)amino]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-metoxyetylamino)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ao) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 53. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{45}ClFN_7O_6S$: 841,2825; thực nghiệm 421,6505 (M+2H).

Ví dụ 54 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 54. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{40}ClFN_6O_6S$: 798,2403; thực nghiệm 400,1284 (M+2H).

Ví dụ 55 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(propan-2-yloxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-isopropoxypyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ae) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 55. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826,2716; thực nghiệm 414,1442 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-phenoxypyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ak) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 56. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{42}ClFN_6O_6S$: 860,2559; thực nghiệm 431,1333 (M+2H).

Ví dụ 57 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-etoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-etoxypyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ad) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 57. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{42}ClFN_6O_6S$: 812,2559; thực nghiệm 407,1342 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ai) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 58. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{39}ClF_4N_6O_6S$: 866,2276; thực nghiệm 434,1195 (M+2H).

Ví dụ 59 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(pyridin-4-ylmetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(4-pyridylmetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9aw) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 59. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875,2668; thực nghiệm 438,6442 (M+2H).

Ví dụ 60 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metoxy]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và {2-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metoxy]pyrimidin-4-yl}metanol (sản phẩm điều chế 9ay) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 60. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{44}ClFN_8O_6S$: 878,2777; thực nghiệm 440,1451 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-propoxypyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9af) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 61. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826,2716; thực nghiệm 414,1423 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9aj) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 62. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{41}ClF_4N_6O_6S$: 880,2433; thực nghiệm 441,1294 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-metoxyetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ag) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 63. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_7S$: 842,2665; thực nghiệm 422,1385 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-etoxyetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ah) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 64. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{46}ClFN_6O_7S$: 856,2821; thực nghiệm 429,1497 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9aa) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 65. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{40}ClFN_6O_5S_2$: 814,2174; thực nghiệm 815,2260 (M+H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(3-metoxypropylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ac) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 66. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{46}ClFN_6O_6S_2$: 872,2593; thực nghiệm 437,1384 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-(2-metoxyetylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ab) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 67. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S_2$: 858,2436; thực nghiệm 430,1286 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và pyrimidin-4-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 68. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{38}ClFN_6O_5S$: 768,2297; thực nghiệm 769,2358 (M+H).

Ví dụ 69 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 69. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{40}ClFN_6O_5S$: 770,2453; thực nghiệm 771,2527 (M+H).

Ví dụ 70 Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dt) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 70. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{46}ClFN_6O_5S$: 812,2923; thực nghiệm 813,3030 (M+H).

Ví dụ 71 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9dc) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 71. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{44}ClFN_6O_5S$: 798,2766; thực nghiệm 400,1469 (M+2H).

Ví dụ 72 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-xyclopentyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-xyclopentyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dg) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 72. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824,2923; thực nghiệm 413,1559 (M+2H).

Ví dụ 73 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-xyclohexyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-xyclohexyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dh) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 73. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{48}ClFN_6O_5S$: 838,3079; thực nghiệm 839,3165 (M+H).

Ví dụ 74 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 74. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{42}ClFN_6O_5S$: 832,2610; thực nghiệm 833,2656 (M+H).

Ví dụ 75 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9di) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 75. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{46}ClFN_6O_6S$: 840,2872; thực nghiệm 841,2913 (M+H).

Ví dụ 76 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9da) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 76. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{42}ClFN_6O_5S$: 784,2610; thực nghiệm 785,2679 (M+H).

Ví dụ 77 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9du) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 77. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{39}ClF_4N_6O_5S$: 838,2327; thực nghiệm 839,2389 (M+H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9df) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 78. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_5S$: 810,2766; thực nghiệm 406,1464 (M+2H).

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

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9dk) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 79. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{46}ClFN_6O_6S$: 876,2872; thực nghiệm 439,1531 (M+2H).

Ví dụ 80 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9dv) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 80. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{50}ClFN_6O_5S$: 852,3236; thực nghiệm 427,1679 (M+2H).

Ví dụ 81 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9db) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 81. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{44}ClFN_6O_5S$: 798,2766; thực nghiệm 400,1433 (M+2H).

Ví dụ 82 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(3-metylbutyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(3-metylbutyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9de) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 82. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{48}ClFN_6O_5S$: 826,3079; thực nghiệm 827,3123 (M+H).

Ví dụ 83 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dd) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 83. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{46}ClFN_6O_5S$: 812,2923; thực nghiệm 407,1551 (M+2H).

Ví dụ 84 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(4,4,4-triflobutyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(4,4,4-triflobutyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9dl) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 84. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{43}ClF_4N_6O_5S$: 866,2640; thực nghiệm 434,1385 (M+2H).

Ví dụ 85 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-pentyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-pentyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dm) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 85. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{48}ClFN_6O_5S$: 826,3079; thực nghiệm 827,3206 (M+H).

Ví dụ 86 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(3-metoxypropyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(3-metoxypropyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9dq) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 86. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{46}ClFN_6O_6S$: 828,2872; thực nghiệm 415,1505 (M+2H).

Ví dụ 87 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({1-[2-(dimetylamino)etyl]-1H-pyrazol-5-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và {1-[2-(dimetylamino)etyl]-1H-pyrazol-5-yl}metanol (sản phẩm điều chế 9dj) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 87. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{47}ClFN_7O_5S$: 827,3032; thực nghiệm 414,6592 (M+2H).

Ví dụ 88 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9dp) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 88. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{44}ClFN_6O_6S$: 814,2716; thực nghiệm 408,1423 (M+2H).

Ví dụ 89 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2-etoxyetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(2-etoxyetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9dr) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 89. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{46}ClFN_6O_6S$: 828,2872; thực nghiệm 415,1510 (M+2H).

Ví dụ 90 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]-1H-pyrazol-5-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và {1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]-1H-pyrazol-5-yl}metanol (sản phẩm điều chế 9ds) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 90. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{48}ClFN_6O_7S$: 858,2978; thực nghiệm 430,1571 (M+2H).

Ví dụ 91 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và pyrazin-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 91. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{38}ClFN_6O_5S$: 768,2297; thực nghiệm 769,2422 (M+H).

Ví dụ 92 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 92. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{40}ClFN_6O_5S$: 770,2453; thực nghiệm 771,2523 (M+H).

Ví dụ 93 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrimidin-5-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và pyrimidin-5-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 93. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{38}ClFN_6O_5S$: 768,2297; thực nghiệm 769,2379 (M+H).

Ví dụ 94 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ee) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 94. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{41}ClFN_7O_5S$: 833,2562; thực nghiệm 834,2620 (M+H).

Ví dụ 95 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (1-butyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ec) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 95. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{45}ClFN_7O_5S$: 813,2875; thực nghiệm 814,2964 (M+H).

Ví dụ 96 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(3-metoxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(3-metoxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ed) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 96. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{45}ClFN_7O_6S$: 829,2825; thực nghiệm 830,2876 (M+H).

Ví dụ 97 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2-metoxyetyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(2-metoxyetyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ef) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 97. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{43}ClFN_7O_6S$: 815,2668; thực nghiệm 408,6427 (M+2H).

Ví dụ 98 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(1,3-oxazol-4-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và oxazol-4-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 98. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$: 757,2137; thực nghiệm 758,2245 (M+H).

Ví dụ 99 Axit (2R)-3-{2-[(5-brom-2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (5-brom-2-metoxy-pyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9cb) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 99. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{39}BrClFN_6O_6S$: 876,1508; thực nghiệm 439,0864 (M+2H).

Ví dụ 100 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-metoxy-5-(thiophen-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-metoxy-5-(3-thienyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9cc) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 100. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{42}ClFN_6O_6S_2$: 880,2280; thực nghiệm 441,1229 (M+2H).

Ví dụ 101 Axit (2R)-3-{2-[(5-brompyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (5-brompyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ca) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 101. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{37}BrClFN_6O_5S$: 846,1402; thực nghiệm 424,0775 (M+2H).

Ví dụ 102 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và (4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 102. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClFN_7O_5S$: 771,2406; thực nghiệm 772,2411 (M+H).

Ví dụ 103 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-floetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và 2-floetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 103. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{37}ClF_2N_4O_5S$: 722,2141; thực nghiệm 723,2244 (M+H).

Ví dụ 104 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và 2-metoxyetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 104. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{40}ClFN_4O_6S$: 734,2341; thực nghiệm 735,2455 (M+H).

Ví dụ 105 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và 2-(2-metoxyetoxy)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 105. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{44}ClFN_4O_7S$: 778,2603; thực nghiệm 390,1362 (M+2H).

Ví dụ 106 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và 2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 106. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{48}ClFN_4O_8S$: 822,2865; thực nghiệm 412,1520 (M+2H).

Ví dụ 107 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (4-metoxyphenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 107. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; thực nghiệm 438,1407 (M+2H).

Ví dụ 108 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(6-metylpyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (6-metyl-3-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 108. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859,2719; thực nghiệm 430,6436 (M+2H).

Ví dụ 109 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit [6-(triflometyl)-3-pyridyl]boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 109. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{40}ClF_4N_7O_5S$: 913,2436; thực nghiệm 914,2521 (M+H).

Ví dụ 110 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(6-clopyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (6-clo-3-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 110. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{40}Cl_2FN_7O_5S$: 879,2173; thực nghiệm 440,6161 (M+2H).

Ví dụ 111 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(6-metoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (6-metoxy-3-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 111. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875,2668; thực nghiệm 438,6403 (M+2H).

Ví dụ 112 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (3-metoxyphenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 112. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; thực nghiệm 875,2836 (M+H).

Ví dụ 113 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit o-tolylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 113. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_5S$: 858,2766; thực nghiệm 430,1464 (M+2H).

Ví dụ 114 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (2-flophenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 114. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{41}ClF_2N_6O_5S$: 862,2516; thực nghiệm 432,1342 (M+2H).

Ví dụ 115 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-etoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (2-etoxyphenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 115. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}ClFN_6O_7S$: 788,2195; thực nghiệm 395,1179 (M+2H).

Ví dụ 116 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metylpyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (2-metyl-3-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 116. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859,2719; thực nghiệm 430,6429 (M+2H).

Ví dụ 117 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(furan-2-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit 2-furylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 117. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{40}ClFN_6O_6S$: 834.2403; thực nghiệm 418.1278 (M+2H).

Ví dụ 118 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (2-metyl-4-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 118. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859,2719; thực nghiệm 430,6409 (M+2H).

Ví dụ 119 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-clopyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (2-clo-4-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 119. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{40}Cl_2FN_7O_5S$: 879,2173; thực nghiệm 440,6186 (M+2H).

Ví dụ 120 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (3-metyl-4-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 120. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859,2719; thực nghiệm 860,2808 (M+H).

Ví dụ 121 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metylthiophen-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (2-metyl-3-thienyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 121. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{42}ClFN_6O_5S_2$: 864,2331; thực nghiệm 433,1239 (M+2H).

Ví dụ 122 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(5-metylpyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (5-metyl-3-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 122. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859,2719; thực nghiệm 430,6450 (M+2H).

Ví dụ 123 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-metylpyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (4-metyl-3-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 123. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859,2719; thực nghiệm 430,6434 (M+2H).

Ví dụ 124 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-metylthiophen-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit (4-metyl-3-thienyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 124. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{42}ClFN_6O_5S_2$: 864,2331; thực nghiệm 433,1256 (M+2H).

Ví dụ 125 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(1H-pyrazol-5-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

1,058g etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8a) (1,5mmol), 982mg [1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9dk) (4,5mmol) và 1,18g PPh_3 (4,5mmol) được hòa tan trong 30mL toluen khô, sau đó 1,036g ditertbutyl azodicarboxylat (4,5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

226mg (0,25mmol) từ chất trung gian thu được được hòa tan trong 13mL TFA và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó phần còn lại được pha loãng với DCM, được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm.

Bước C:

Chất trung gian thô thu được được hòa tan trong 6mL dioxan-nước 1:1 và 105mg $LiOH \times H_2O$ (2,5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải thu được ví dụ 125. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}ClFN_6O_5S$: 756,2297; thực nghiệm 757,2303 (M+H).

Quy trình chung (IIa)

Bước A:

1 eq. etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8b), 2 eq. rượu thích hợp và 2 eq. triphenyl phosphin được hòa tan trong toluen khô (0,2 M trong phenol), sau đó 2 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (IIb)

Bước A:

1 eq. etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 10b), 3,0 eq. dẫn xuất axit boronic thích hợp và 3,0 eq. đồng(I) thiophencarboxylat được hòa tan trong THF khô (0,1 M trong sản phẩm điều chế 10b), sau đó 0,15 eq. $Pd(PPh_3)_4$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 126 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIa) và [(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 126. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{37}ClFN_3O_6S$: 705,2076; thực nghiệm 706,2163 (M+H).

Ví dụ 127 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

195mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8b) (0,3mmol) và 138mg K_2CO_3 (1,0mmol) được hòa tan trong 2mL DMF, sau đó 232mg 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1.0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong 8mL dioxan-nước 1:1 và 150mg LiOH × H_2O (3,57mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 127. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{30}ClF_4N_3O_5S$: 703,1531; thực nghiệm 704,1634 (M+H).

Ví dụ 128 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIa) và [2-(4-pyridyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bs) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 128. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{36}ClFN_6O_5S$: 790,2140; thực nghiệm 396,1147 (M+2H).

Ví dụ 129 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIa) và (2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ar) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 129. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{40}ClFN_6O_6S$: 798,2403; thực nghiệm 799,2458 (M+H).

Ví dụ 130 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-etoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIa) và (2-etoxypyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ad) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 130. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$: 757,2137; thực nghiệm 758,2212 (M+H).

Ví dụ 131 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIa) và [2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ai) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 131. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{34}ClF_4N_5O_6S$: 811,1854; thực nghiệm 812,1956 (M+H).

Ví dụ 132 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIa) và [1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9du) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 132. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{34}ClF_4N_5O_5S$: 783,1905; thực nghiệm 784,1969 (M+H).

Ví dụ 133 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIa) và (1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dd) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 133. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{41}ClFN_5O_5S$: 757,2501; thực nghiệm 758,2596 (M+H).

Ví dụ 134 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIa) và pyrazin-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 134. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{33}ClFN_5O_5S$: 713,1875; thực nghiệm 714,1931 (M+H).

Ví dụ 135 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIb) và axit (2-metoxyphenyl)boronic làm axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 135. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{39}ClFN_5O_6S$: 819,2294; thực nghiệm 410,6206 (M+2H).

Ví dụ 136 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIb) và axit (2-metyl-4-pyridyl)boronic làm axit boronic, thu được ví dụ 136. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{38}ClFN_6O_5S$: 804,2297; thực nghiệm 403,1234 (M+2H).

Ví dụ 137 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIb) và axit (3-metyl-4-pyridyl)boronic làm axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 137. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{38}ClFN_6O_5S$: 804,2297; thực nghiệm 403,1237 (M+2H).

Ví dụ 138 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-metylpyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIb) và axit (4-metyl-3-pyridyl)boronic làm axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 138. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{38}ClFN_6O_5S$: 804,2297; thực nghiệm 403,1220 (M+2H).

Quy trình chung (IIIa)

1,0 eq. etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 6b), 2,0 eq. rượu thích hợp và 2,0 eq. triphenylphosphin được hòa tan trong toluen khô (0,2 M trong phenol), sau đó 2 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải. Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn

dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 139 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-2-metyl-4-{[(3R)-1-metylpyrrolidin-3-yl]metoxy}phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIIa) và [(3R)-1-metylpyrrolidin-3-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 139. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739,2031; thực nghiệm 740,2136 (M+H).

Ví dụ 140 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-2-metyl-4-{[(3S)-1-metylpyrrolidin-3-yl]metoxy}phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIIa) và [(3S)-1-metylpyrrolidin-3-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 140. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739,2031; thực nghiệm 740,2095 (M+H).

Ví dụ 141 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[((3S hoặc R)-1-metylpiperidin-3-yl)oxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic
và
Ví dụ 142 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[((3R hoặc S)-1-metylpiperidin-3-yl)oxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic
và
Ví dụ 143 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[(1-metylpyrrolidin-2-yl)metoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic (Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang)

0,470g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 6b) (0,7mmol), 0,330g 1-metylpiperidin-3-ol (2,0mmol), và 0,524g triphenyl phosphin (2,0mmol) được hòa tan trong 15mL toluen khô, sau đó 0,461g ditertbutyl azodicarboxylat (2,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ. Trong quá trình phản ứng, sự chuyển vị của phần phân tử metylpiperidin cũng được quan sát thấy. Khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa, các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và các đồng phân cấu tạo được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải. Hỗn hợp các hợp dung dịch rửa giải sớm hơn là tiền chất của ví dụ 141 và 142, trong khi hỗn hợp các hợp dung dịch rửa giải muộn hơn là tiền chất của ví dụ 143. Các dẫn xuất tiền chất thu được được hòa tan riêng rẽ trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Các hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó chúng được pha loãng riêng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế riêng rẽ bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 141 [HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739.2031; thực nghiệm 740,2119 (M+H)], ví dụ 142 [HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739,2031; thực nghiệm 740,2088 (M+H)], và ví dụ 143 [HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739,2031; thực nghiệm 740,2101 và 740,2078 (M+H)].

Ví dụ 144 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[(1-metylazepan-3-yl)metoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic (Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang)

Sử dụng quy trình chung (IIIa) và 2-(1-metyl-2-piperidyl)etanol làm rượu thích hợp trong quá trình phản ứng, quan sát được sự mở rộng vòng của nửa phân tử piperidyl, do đó thu được ví dụ 144. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{39}ClFN_5O_5S$: 767,2344; thực nghiệm 768,2399 và 768,2398 (M+H).

Ví dụ 145 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)metoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic (Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang)

Sử dụng quy trình chung (IIIa) và (1-metylpyrrolidin-3-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 145. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{35}ClFN_5O_5S$: 739,2031; thực nghiệm 740,2081 (M+H).

Ví dụ 146 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[3-(1-metylpyrrolidin-2-yl)propoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic (Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang)

Sử dụng quy trình chung (IIIa) và 2-(1-metyl-3-piperidyl)etanol làm rượu thích hợp trong quá trình phản ứng, quan sát được sự co vòng của nửa phân tử piperidyl, do đó thu được ví dụ 146. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{39}ClFN_5O_5S$: 767,2344; thực nghiệm 768,2454 (M+H).

Ví dụ 147 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[3-(dimetylamino)propoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIIa) và 3-(dimetylamino)propan-1-ol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 147. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{35}ClFN_5O_5S$: 727,2031; thực nghiệm 728,2085 (M+H).

Ví dụ 148 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIIa) và 2-(morpholin-4-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 148. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{35}ClFN_5O_6S$: 755,1981; thực nghiệm 756,2052 (M+H).

Quy trình chung (IVa)

Bước A:

1 eq. etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8c), 2 eq. rượu thích hợp và 2 eq. triphenyl phosphin được hòa tan trong toluen khô (0,2 M trong phenol), sau đó 2 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 149 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 149. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$: 680,1872; thực nghiệm 681,1947 (M+H).

Ví dụ 150 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 150. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{40}ClFN_4O_7S$: 750,2290; thực nghiệm 751,2375 (M+H).

Ví dụ 151 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(metylamino)-2-oxoetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và 2-hydroxy-N-metyl-axetamit làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 151. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{37}ClFN_5O_7S$: 737,2086; thực nghiệm 738,2195 (M+H).

Ví dụ 152 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(xyclopentylamino)-2-oxoetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và N-xyclopentyl-2-hydroxy-axetamit làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 152. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{43}ClFN_5O_7S$: 791,2556; thực nghiệm 792,2658 (M+H).

Ví dụ 153 Axit (2R)-3-{2-[2-(benzylamino)-2-oxoetoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và N-benzyl-2-hydroxy-axetamit làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 153. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{41}ClFN_5O_7S$: 813,2399; thực nghiệm 814,2492 (M+H).

Ví dụ 154 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-oxo-2-(propylamino)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và 2-hydroxy-N-propyl-axetamit làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 154. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{41}ClFN_5O_7S$: 765,2399; thực nghiệm 766,2459 (M+H).

Ví dụ 155 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{2-oxo-2-[(2-phenyletyl)amino]etoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và 2-hydroxy-N-2-phenyletyl-axetamit làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 155. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{43}ClFN_5O_7S$: 827,2556; thực nghiệm 828,2580 (M+H).

Ví dụ 156 Axit (2R)-3-{2-[2-(butylamino)-2-oxoetoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và N-butyl-2-hydroxy-axetamit làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 156. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{43}ClFN_5O_7S$: 779,2556; thực nghiệm 780,2614 (M+H).

Ví dụ 157 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{2-[(2-metoxyetyl)amino]-2-oxoetoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và 2-hydroxy-N-(2-metoxyetyl)axetamit làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 157. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{41}ClFN_5O_8S$: 781,2348; thực nghiệm 782,2478 (M+H).

Ví dụ 158 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

209mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8c) (0,3mmol) và 138mg K_2CO_3 (1,0mmol) được hòa tan trong 2mL DMF, sau đó 232mg 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong 8mL dioxan-nước 1:1 và 150mg LiOH × H_2O (3,57mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 158. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{33}ClF_4N_4O_6S$: 748,1745; thực nghiệm 749,1819 (M+H).

Ví dụ 159 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [4-(triflometyl)-2-pyridyl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 159. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{36}ClF_4N_5O_6S$: 825,2011; thực nghiệm 413,6085 (M+2H).

Ví dụ 160 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxy-6-metylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (2-metoxy-6-metyl-pyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9cf) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 160. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{40}ClFN_6O_7S$: 802,2352; thực nghiệm 402,1241 (M+2H).

Ví dụ 161 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(6-metylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (6-metylpyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 161. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}ClFN_6O_6S$: 772,2246; thực nghiệm 387,1188 (M+2H).

Ví dụ 162 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(6-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (6-metoxypyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ce) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 162. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}ClFN_6O_7S$: 788,2195; thực nghiệm 395,1165 (M+2H).

Ví dụ 163 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (5-flo-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 163. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{36}ClF_2N_5O_6S$: 775,2043; thực nghiệm 776,2161 (M+H).

Ví dụ 164 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [6-(triflometyl)-2-pyridyl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 164 . HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{36}ClF_4N_5O_6S$: 825,2011; thực nghiệm 826,2100 (M+H).

Ví dụ 165 Axit (2R)-2-{[($5R_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

và

Ví dụ 166 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

591mg 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 13) (1,05mmol), 915mg etyl (2R)-2-

hydroxy-3-[2-(2-pyridylmetoxy)phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3bn) (1,045mmol) và 977mg Cs_2CO_3 (3,0mmol) được nạp vào bình. Bổ sung 10mL tert-butanol và hỗn hợp được khuấy ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(2-pyridylmetoxy)phenyl]propanoat ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. MS: (M+H) = 828,0.

Bước B:

518mg etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(2-pyridylmetoxy)phenyl]propanoat (0,625mmol) và 565mg 2-(5-flo-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,66mmol) được hòa tan trong 5mL 1,4-dioxan, sau đó bổ sung 407mg Cs_2CO_3 (1,25mmol) hòa tan trong 1mL nước. Sau đó 46mg $PdCl_2 \times$ dppf (0,0625mmol)được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C bằng bức xạ lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Bước C:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong 10mL dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 200mg $LiOH \times H_2O$ (4,77mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ

165. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$: 757,2137; thực nghiệm 379,6156 (M+2H). Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 166. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$: 757,2137; thực nghiệm 379,6159 (M+2H).

Ví dụ 167 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [2-(triflometyl)-4-pyridyl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 167. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{36}ClF_4N_5O_6S$: 825,2011; thực nghiệm 826,2124 (M+H).

Ví dụ 168 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyridin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (2-metoxy-4-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 168. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{39}ClFN_5O_7S$: 787,2243; thực nghiệm 394,6210 (M+2H).

Ví dụ 169 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bj) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 169. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{35}ClF_4N_6O_6S$: 826,1963; thực nghiệm 827,2059 (M+H).

Ví dụ 170 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-xyclopropylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (2-xyclopropylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9be) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 170. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{40}ClFN_6O_6S$: 798,2403; thực nghiệm 400,1265 (M+2H).

Ví dụ 171 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(thiophen-2-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [2-(2-thienyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bv) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 171. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{38}ClFN_6O_6S_2$: 840,1967; thực nghiệm 421,1070 (M+2H).

Ví dụ 172 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [2-(4-pyridyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bs) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 172. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{39}ClFN_7O_6S$: 835,2355; thực nghiệm 418,6246 (M+2H).

Ví dụ 173 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(thiophen-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [2-(3-thienyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bu) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 173. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{38}ClFN_6O_6S_2$: 840,1967; thực nghiệm 841,2059 (M+H).

Ví dụ 174 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyetyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [2-(2-metoxyetyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bl) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 174. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{42}ClFN_6O_7S$: 816,2508; thực nghiệm 409,1335 (M+2H).

Ví dụ 175 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ar) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 175. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{43}ClFN_7O_7S$: 843,2617; thực nghiệm 422,6360 (M+2H).

Ví dụ 176 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 176. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}N_6O_7FSCl$: 788,2195; thực nghiệm 789,2289 (M+H).

Ví dụ 177 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-etoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (2-etoxypyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ad) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 177. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{40}ClFN_6O_7S$: 802,2352; thực nghiệm 402,1255 (M+2H).

Ví dụ 178 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ai) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 178. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{37}ClF_4N_6O_7S$: 856,2069; thực nghiệm 857,2110 (M+H).

Ví dụ 179 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrimidin-4-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và pyrimidin-4-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 179. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{36}ClFN_6O_6S$: 758,2090; thực nghiệm 759,2166 (M+H).

Ví dụ 180 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 180. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{38}ClFN_6O_6S$: 760,2246; thực nghiệm 761,2343 (M+H).

Ví dụ 181 Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dt) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 181. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{44}ClFN_6O_6S$: 802,2716; thực nghiệm 402,1422 (M+2H).

Ví dụ 182 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9dc) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 182. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{42}ClFN_6O_6S$: 788,2559; thực nghiệm 789,2663 (M+H).

Ví dụ 183 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-xyclopentyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (1-xyclopentyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dg) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 183. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{44}ClFN_6O_6S$: 814,2716; thực nghiệm 815,2796 (M+H).

Ví dụ 184 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9da) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 184. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{40}ClFN_6O_6S$: 774,2403; thực nghiệm 388,1265 (M+2H).

Ví dụ 185 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9du) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 185. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}ClF_4N_6O_6S$: 828,2120; thực nghiệm 415,1131 (M+2H).

Ví dụ 186 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và [1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9df) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 186. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{42}ClFN_6O_6S$: 800,2559; thực nghiệm 401,1355 (M+2H).

Ví dụ 187 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9db) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 187. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{42}ClFN_6O_6S$: 788,2559; thực nghiệm 395,1357 (M+2H).

Ví dụ 188 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và (1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dd) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 188. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{44}ClFN_6O_6S$: 802,2716; thực nghiệm 402,1447 (M+2H).

Ví dụ 189 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và pyrazin-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 189. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{36}ClFN_6O_6S$: 758,2090; thực nghiệm 759,2159 (M+H).

Ví dụ 190 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrimidin-5-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và pyrimidin-5-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 190. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{36}ClFN_6O_6S$: 758,2090; thực nghiệm 759,2198 (M+H).

Ví dụ 191 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(1,3-oxazol-4-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và 1,3-oxazol-4-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 191. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{35}ClFN_5O_7S$: 747,1930; thực nghiệm 748,1970 (M+H).

Ví dụ 192 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và 2-(dimetylamino)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 192. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{41}ClFN_5O_6S$: 737,2450; thực nghiệm 369,6277 (M+2H).

Ví dụ 193 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-hydroxyetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và etyleneglycol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 193. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{36}ClFN_4O_7S$: 710,1977; thực nghiệm 711,2037 (M+H).

Ví dụ 194 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và 2-metoxyetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 194. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{38}ClFN_4O_7S$: 724,2134; thực nghiệm 725,2224 (M+H).

Ví dụ 195 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và 2-(2-hydroxyetoxy)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 195. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{40}ClFN_4O_8S$: 754,2239; thực nghiệm 755,2279 (M+H).

Ví dụ 196 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và 2-(2-metoxyetoxy)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 196. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{42}ClFN_4O_8S$: 768,2396; thực nghiệm 769,2481 (M+H).

Ví dụ 197 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]etoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IVa) và 2-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 197. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{46}ClFN_4O_9S$: 812,2658; thực nghiệm 407,1384 (M+2H).

Ví dụ 198 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Bước A:

417mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 10c) (0,5mmol), 205mg axit (3-metyl-4-pyridyl)boronic (1,5mmol) và 286mg đồng(I) thiophencarboxylat (1,5mmol) được hòa tan trong 5mL THF khô, sau đó 58mg $Pd(PPh_3)_4$ (0,05mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong 3mL metanol và 150mg NaOH (3,75mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không

quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 198. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{41}ClFN_7O_6S$: 849,2512; thực nghiệm 425,6338 (M+2H).

Quy trình chung (Va)

Bước A:

1 eq. etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8d), 2 eq. rượu thích hợp và 2 eq. triphenyl phosphin được hòa tan trong toluen khô (0,2 M trong phenol), sau đó bổ sung 2 eq. ditertbutyl azodicarboxylat. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq. $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 199 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Va) và metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 199. HRMS được tính toán đối với $C_{31}H_{29}ClFN_3O_6S$: 625,1450; thực nghiệm 626,1509 (M+H).

Ví dụ 200 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

192mg (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-4-(2-dimetylaminoetyloxy)-2-metyl-phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8d) (0,3mmol) và 138mg K_2CO_3 (1,0mmol) được hòa tan trong 2mL DMF, sau đó 232mg 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong 8mL dioxan-nước 1:1 và 150mg LiOH × H_2O (3,57mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 200. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{28}ClF_4N_3O_6S$: 693,1323; thực nghiệm 694,1382 (M+H).

Ví dụ 201 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Va) và [2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bj) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 201. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{30}ClF_4N_5O_6S$: 771,1541; thực nghiệm 772,1604 (M+H).

Ví dụ 202 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Va) và (2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ar) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 202. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}ClFN_6O_7S$: 788,2195; thực nghiệm 395,1179 (M+2H).

Ví dụ 203 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Va) và [2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ai) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 203. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{32}ClF_4N_5O_7S$: 801,1647; thực nghiệm 802,1706 (M+H).

Ví dụ 204 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Va) và (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9da) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 204. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}ClFN_5O_6S$: 719,1981; thực nghiệm 720,2064 (M+H).

Ví dụ 205 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Va) và [1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9du) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 205. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{32}ClF_4N_5O_6S$: 773,1698; thực nghiệm 774,1771 (M+H).

Ví dụ 206 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Va) và pyrazin-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 206. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{31}ClFN_5O_6S$: 703,1668; thực nghiệm 704,1726 (M+H).

Quy trình chung (VIa)

Bước A:

1 eq. etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8e), 2 eq. rượu thích hợp và 2 eq. triphenylphosphin được hòa tan trong toluen khô (0,2 M trong phenol), sau đó 2 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq. LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không

quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 207 Axit (2R)-2-{[-[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic

Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8e) được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq. $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 207. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{33}ClN_4O_6S$: 648,1809; thực nghiệm 649,1862 (M+H).

Ví dụ 208 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1R)-1-(pyridin-4-yl)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1R)-1-(4-pyridyl)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 208. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{40}ClN_5O_6S$: 753,2388; thực nghiệm 377,6276 (M+2H).

Ví dụ 209 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 209. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{35}ClN_4O_6S$: 662,1966; thực nghiệm 663,2028 (M+H).

Ví dụ 210 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(propan-2-yloxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 2-propanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 210. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{39}ClN_4O_6S$: 690,2279; thực nghiệm 691,2344 (M+H).

Ví dụ 211 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và [(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 211. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{41}ClN_4O_7S$: 732,2384; thực nghiệm 733,2453 (M+H).

Ví dụ 212 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(xyclopentyloxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và xyclopentanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 212. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{41}ClN_4O_6S$: 716,2435; thực nghiệm 717,2481 (M+H).

Ví dụ 213 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yloxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 213 là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{42}ClN_5O_6S$: 779,2544; thực nghiệm 390,6369 (M+2H) và 390,6355 (M+2H).

Ví dụ 214 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)oxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 1-metylpyrrolidin-3-ol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 214 là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{42}ClN_5O_6S$: 731,2544; thực nghiệm 366,6362 (M+2H) và 366,6354 (M+2H).

Ví dụ 215 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-etoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 215. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676,2122; thực nghiệm 677,2216 (M+H).

Ví dụ 216 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và prop-2-yn-1-ol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 216. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}ClN_4O_6S$: 686,1966; thực nghiệm 687,2056 (M+H).

Ví dụ 217 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 2-hydroxy-N,N-dimetyl-axetamit làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 217. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{40}ClN_5O_7S$: 733,2337; thực nghiệm 734,2407 (M+H).

Ví dụ 218 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(metylamino)-2-oxoetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 2-hydroxy-N-metyl-axetamit làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 218. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{38}ClN_5O_7S$: 719,2180; thực nghiệm 720,2263 (M+H).

Ví dụ 219 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-oxo-2-(phenylamino)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 2-hydroxy-N-phenyl-axetamit làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 219. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{40}ClN_5O_7S$: 781,2337; thực nghiệm 391,6225 (M+2H).

Ví dụ 220 Axit (2R)-3-{2-[2-(butylamino)-2-oxoetoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và N-butyl-2-hydroxy-axetamit làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 220. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{44}ClN_5O_7S$: 761,2650; thực nghiệm 762,2703 (M+H).

Ví dụ 221 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

677mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8e) (1mmol) và 276mg K_2CO_3 (2,0mmol) được hòa tan trong 5mL DMF, sau đó 141µL 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,2mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan, và pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong 10mL dioxan-nước 1:1 và 420mg LiOH × H_2O (10,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 207. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{34}ClF_3N_4O_6S$: 730,1840; thực nghiệm 731,1875 (M+H).

Ví dụ 222 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(4-clopyridin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (4-clo-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 222. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773,1842; thực nghiệm 387,6008 (M+2H).

Ví dụ 223 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(4-metoxypyridin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (4-metoxy-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 223. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{40}ClN_5O_7S$: 769,2337; thực nghiệm 385,6252 (M+2H).

Ví dụ 224 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(6-phenylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (6-phenylpyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9cg) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 224. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{41}ClN_6O_6S$: 816,2497; thực nghiệm 409,1321 (M+2H).

Ví dụ 225 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 225. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{41}ClN_6O_6S$: 756,2497; thực nghiệm 379,1313 (M+2H).

Ví dụ 226 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 226. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{43}ClN_6O_6S$: 782,2653; thực nghiệm 392,1398 (M+2H).

Ví dụ 227 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 227. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{43}ClN_6O_6S$: 818,2653; thực nghiệm 819,2735 (M+H).

Ví dụ 228 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[3-(furan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và [3-(furan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 228. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{41}ClN_6O_7S$: 808,2446; thực nghiệm 809,2524 (M+H).

Ví dụ 229 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(xyclopropylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và xyclopropylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 229. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{39}N_4O_6SCl$: 702,2279; thực nghiệm 703,2374 (M+H).

Ví dụ 230 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(isoquinolin-3-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và isoquinolin-3-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 230. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{40}ClN_5O_6S$: 789,2388; thực nghiệm 395,6256 (M+2H).

Ví dụ 231 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (5-clo-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 231. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773,1842; thực nghiệm 774,1921 (M+H).

Ví dụ 232 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (5-flo-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 232. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$: 757,2137; thực nghiệm 758,2199 (M+H).

Ví dụ 233 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(5-metoxypyridin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (5-metoxy-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 233. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{40}ClN_5O_7S$: 769,2337; thực nghiệm 385,6241 (M+2H).

Ví dụ 234 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(quinolin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và quinolin-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 234. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{40}ClN_5O_6S$: 789,2388; thực nghiệm 395,6253 (M+2H).

Ví dụ 235 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(6-metylpyridin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (6-metyl-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 235. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{40}ClN_5O_6S$: 753,2388; thực nghiệm 377,6262 (M+2H).

Ví dụ 236 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(6-clopyridin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (6-clo-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 236. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773,1842; thực nghiệm 774,1906 (M+H).

Ví dụ 237 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (6-pyrrolidin-1-yl-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 237. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{45}ClN_6O_6S$: 808,2810; thực nghiệm 405,1472 (M+2H).

Ví dụ 238 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(6-metoxypyridin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (6-metoxy-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 238. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{40}ClN_5O_7S$: 769,2337; thực nghiệm 770,2432 (M+H).

Ví dụ 239 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(xyclopentylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và xyclopentylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 239. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{43}ClN_4O_6S$: 730,2592; thực nghiệm 731,2639 (M+H).

Ví dụ 240 Axit (2R)-3-[2-(benzyloxy)phenyl]-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và phenylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 240. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{39}ClN_4O_6S$: 738,2279; thực nghiệm 739,2319 (M+H).

Ví dụ 241 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 2-pyridylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 241. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}ClN_5O_6S$: 739,2231; thực nghiệm 370,6197 (M+2H).

Ví dụ 242 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyridin-3-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 3-pyridylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 242. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}ClN_5O_6S$: 739,2231; thực nghiệm 370,6178 (M+2H).

Ví dụ 243 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyridazin-3-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và pyridazin-3-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 243. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740,2184; thực nghiệm 741,2227 (M+H).

Ví dụ 244 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(furan-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 2-furylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 244. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClN_4O_7S$: 728,2071; thực nghiệm 729,2112 (M+H).

Ví dụ 245 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(thiophen-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 2-thienylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 245. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClN_4O_6S_2$: 744,1843; thực nghiệm 745,1895 (M+H).

Ví dụ 246 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 246. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742,2340; thực nghiệm 372,1234 (M+2H).

Ví dụ 247 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (2-metylpyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 247. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClN_6O_6S$: 754,2340; thực nghiệm 755,2446 (M+H).

Ví dụ 248 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và [2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bj) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 248. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{36}ClF_3N_6O_6S$: 808,2058; thực nghiệm 809,2126 (M+H).

Ví dụ 249 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-clopyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (2-clopyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ch) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 249. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774,1794; thực nghiệm 775,1863 (M+H).

Ví dụ 250 Axit (2R)-3-{2-[(2-aminopyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (2-aminopyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9al) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 250. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{38}ClN_7O_6S$: 755,2293; thực nghiệm 378,6217 (M+2H).

Ví dụ 251 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(dimetylamino)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và [2-(dimetylamino)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9an) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 251. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{42}ClN_7O_6S$: 783,2606; thực nghiệm 392,6366 (M+2H).

Ví dụ 252 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ar) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 252. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{44}ClN_7O_7S$: 825,2711; thực nghiệm 413,6424 (M+2H).

Ví dụ 253 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và [2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9am) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 253. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{40}ClN_7O_6S$: 769,2449; thực nghiệm 385,6305 (M+2H).

Ví dụ 254 Axit (2R)-3-(2-{[2-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và [2-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9at) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 254. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{44}ClN_7O_6S$: 845,2762; thực nghiệm 423,6479 (M+2H).

Ví dụ 255 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 255. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClN_6O_7S$: 770,2289; thực nghiệm 771,2344 (M+H).

Ví dụ 256 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(xyclopropylmetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và [2-(xyclopropylmetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9au) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 256. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{43}ClN_6O_7S$: 810,2602; thực nghiệm 406,1380 (M+2H).

Ví dụ 257 Axit (2R)-3-(2-{[2-(benzyloxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (2-benzyloxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 257. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{43}ClN_6O_7S$: 846,2602; thực nghiệm 424,1407 (M+2H).

Ví dụ 258 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 4-pyridylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 258. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}ClN_5O_6S$: 739,2231; thực nghiệm 370,6187 (M+2H).

Ví dụ 259 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrimidin-4-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và pyrimidin-4-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 259. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740,2184; thực nghiệm 741,2259 (M+H).

Ví dụ 260 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 260. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742,2340; thực nghiệm 743,2404 (M+H).

Ví dụ 261 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và [1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9dc) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 261. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{43}ClN_6O_6S$: 770,2653; thực nghiệm 771,2726 (M+H).

Ví dụ 262 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-xyclopentyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1-xyclopentyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dg) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 262. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{45}ClN_6O_6S$: 796,2810; thực nghiệm 797,2835 (M+H).

Ví dụ 263 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 263. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{41}ClN_6O_6S$: 804,2497; thực nghiệm 805,2575 (M+H).

Ví dụ 264 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9da) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 264. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{41}ClN_6O_6S$: 756,2497; thực nghiệm 757,2597 (M+H).

Ví dụ 265 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và [1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9du) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 265. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}ClF_3N_6O_6S$: 810,2214; thực nghiệm 406,1175 (M+2H).

Ví dụ 266 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(oxetan-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và oxetan-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 266 ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{39}ClN_4O_7S$: 718,2228; thực nghiệm 719,2296 (M+H) và thực nghiệm 719,2283 (M+H).

Ví dụ 267 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 267. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742,2340; thực nghiệm 372,1233 (M+2H).

Ví dụ 268 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(5-metylpyrazin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (5-metylpyrazin-2-yl)metanol làm rượu thích hợp thu được ví dụ 268. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClN_6O_6S$: 754,2340; thực nghiệm 755,2408 (M+H).

Ví dụ 269 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(5-clopyrazin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (5-clopyrazin-2-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 269. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774,1794; thực nghiệm 775,1817 (M+H).

Ví dụ 270 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(5-metoxypyrazin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (5-metoxypyrazin-2-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 270. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClN_6O_7S$: 770,2289; thực nghiệm 771,2329 (M+H).

Ví dụ 271 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (2-metylpyrimidin-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 271. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClN_6O_6S$: 754,2340; thực nghiệm 755,2422 (M+H).

Ví dụ 272 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 272. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{44}ClN_7O_6S$: 809,2762; thực nghiệm 405,6443 (M+2H).

Ví dụ 273 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 273. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{44}ClN_7O_7S$: 825,2711; thực nghiệm 413,6424 (M+2H).

Ví dụ 274 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (2-metoxypyrimidin-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 274. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClN_6O_7S$: 770,2289; thực nghiệm 771,2398 (M+H).

Ví dụ 275 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và pyrazin-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 275. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740,2184; thực nghiệm 741,2255 (M+H).

Ví dụ 276 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 276. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742,2340; thực nghiệm 372,1237 (M+2H).

Ví dụ 277 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrimidin-5-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và pyrimidin-5-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 277. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740,2184; thực nghiệm 741,2266 (M+H).

Ví dụ 278 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(1,3-thiazol-5-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 1,3-thiazol-5-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 278. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{36}ClN_5O_6S_2$: 745,1796; thực nghiệm 746,1855 (M+H).

Ví dụ 279 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 279. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742,2340; thực nghiệm 372,1243 (M+2H).

Ví dụ 280 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(1,3-oxazol-4-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 1,3-oxazol-4-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 280. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{36}ClN_5O_7S$: 729,2024; thực nghiệm 730,2116 (M+H).

Ví dụ 281 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(1,3-thiazol-4-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 1,3-thiazol-4-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 281. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{36}ClN_5O_6S_2$: 745,1796; thực nghiệm 746,1867 (M+H).

Ví dụ 282 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metyl-2H-indazol-3-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (2-metyl-2H-indazol-3-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 282. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{41}ClN_6O_6S$: 792,2497; thực nghiệm 397,1336 (M+2H).

Ví dụ 283 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(5-phenylpyrimidin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (5-phenylpyrimidin-2-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 283. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{41}ClN_6O_6S$: 816,2497; thực nghiệm 817,2539 (M+H).

Ví dụ 284 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(isoquinolin-1-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và isoquinolin-1-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 284. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{40}ClN_5O_6S$: 789,2388; thực nghiệm 395,6266 (M+2H).

Ví dụ 285 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(3-clopyridin-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (3-clo-2-pyridyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 285. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773,1842; thực nghiệm 774,1881 (M+H).

Ví dụ 286 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrimidin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và pyrimidin-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 286. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740,2184; thực nghiệm 741,2229 (M+H).

Ví dụ 287 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và (1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 287. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742,2340; thực nghiệm 372,1246 (M+2H).

Ví dụ 288 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(3,3,3-triflopropoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 3,3,3-triflopropan-1-ol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 288. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{36}ClF_3N_4O_6S$: 744,1996; thực nghiệm 745,2037 (M+H).

Ví dụ 289 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(pyridin-2-yl)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 2-(2-pyridyl)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 289. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{40}ClN_5O_6S$: 753,2388; thực nghiệm 377,6280 (M+2H).

Ví dụ 290 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 2-metoxyetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 290. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{39}ClN_4O_7S$: 706,2228; thực nghiệm 707,2279 (M+H).

Ví dụ 291 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-phenoxyetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 2-phenoxyetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 291. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{41}ClN_4O_7S$: 768,2384; thực nghiệm 769,2459 (M+H).

Ví dụ 292 Axit (2R)-3-{2-[2-(benzyloxy)etoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIa) và 2-benzyloxyetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 292. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{43}ClN_4O_7S$: 782,2541; thực nghiệm 392,1344 (M+2H).

Ví dụ 293 Axit (2S)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoic

503mg 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 14) (1mmol), 353mg etyl (2S)-2-hydroxy-3-[2-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3bm) (1,2mmol) và 986mg xesi carbonat (3mmol) được hòa tan trong 10mL tertbutanol khô. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó 5mL dung dịch LiOH 2M được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 293. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{41}ClN_4O_7S$: 732,2384; thực nghiệm 733,2476 (M+H).

Ví dụ 294 Axit (2R)-3-{2-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoxy]phenyl}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

và

Ví dụ 295 Axit (2R)-3-{2-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Dung dịch THF chứa 310mg etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-prop-2-ynoxyphenyl)propanoat (xem Bước A của ví dụ 216) (0,433mmol), 86mg benzyl azit (0,649mmol) và 3mg $Cp^*Ru(PPh_3)_2Cl$ được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được hỗn hợp các đồng phân

vị trí triazol. Sau đó 185mg hỗn hợp này (0,218mmol) được hòa tan trong 5mL dioxan / nước (1:1) và 92mg $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các đồng phân vị trí được tách và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. Đồng phân rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ 294. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{42}ClN_7O_6S$: 819,2606; thực nghiệm 410,6375 (M+2H). Đồng phân rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 295. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{42}ClN_7O_6S$: 819,2606; thực nghiệm 410,6381 (M+2H).

Ví dụ 296 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl-4-oxidopiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Trong quá trình tổng hợp ví dụ 209, ví dụ 296 được tạo thành và được tách ra dưới dạng sản phẩm phụ. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{35}ClN_4O_7S$: 678,1915; thực nghiệm 679,1966 (M+H).

Ví dụ 297 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl-1,4-dioxidopiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

200mg axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic (Ví dụ 209) được hòa tan trong 1mL metanol và 5µL dung dịch nước hydro peroxit 50% được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước

NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 297. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{35}ClN_4O_8S$: 694,1864; thực nghiệm 695,1911 (M+H).

Quy trình chung (VIIa)

Bước A:

1.0 eq. etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6e), 2,0 eq. rượu thích hợp và 2,0 eq. triphenylphosphin được hòa tan trong toluen khô (0.2 M trong phenol), sau đó 2 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, este thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Este thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq. LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 298 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-2-metyl-4-{[(2S)-1-metylpyrrolidin-2-yl]metoxy}phenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và [(2S)-1-metylpyrrolidin-2-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 298. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633,1700; thực nghiệm 634,1771 (M+H)

Ví dụ 299 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-2-metyl-4-{[(2R)-1-metylpyrrolidin-2-yl]metoxy}phenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và [(2R)-1-metylpyrrolidin-2-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 299. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633,1700; thực nghiệm 634,1774 (M+H)

Ví dụ 300 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[(3R hoặc S)-(1-metylazepan-3-yl)oxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và (1-metyl-2-piperidyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 300 bằng cách thu hồi chỉ chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn (cấu hình tuyệt đối không được xác định). HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$: 647,1857; thực nghiệm 648,1916 (M+H)

Ví dụ 301 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[((3R hoặc S)-1-metylpiperidin-3-yl)oxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic
và
Ví dụ 302 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[((3S hoặc R)-1-metylpiperidin-3-yl)oxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 1-metylpiperidin-3-ol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 301 bằng cách thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn (cấu hình tuyệt đối không được xác định). HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633,1700; thực nghiệm 634,1771 (M+H), và ví dụ 302 bằng cách thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn (cấu hình tuyệt đối không

được xác định). HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633,1700; thực nghiệm 634,1763 (M+H)

Ví dụ 303 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)oxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 1-metylpyrrolidin-3-ol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 303. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{30}ClN_3O_6S$: 619,1500; thực nghiệm 620,1544 (M+H)

Ví dụ 304 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 1-metylpiperidin-4-ol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 304. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633,1700; thực nghiệm 634,1753 (M+H)

Ví dụ 305 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-((3S hoặc R)-pyrrolidin-3-yloxy)phenyl]-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-(2-metoxyphenyl) propanoic
và
Ví dụ 306 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-((3R hoặc S)-pyrrolidin-3-yloxy)phenyl]-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-(2-metoxyphenyl) propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và pyrrolidin-3-ol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 305 bằng cách thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn (cấu hình tuyệt đối không được xác định), HRMS được tính toán đối với $C_{31}H_{28}ClN_3O_6S$: 605,1387; thực nghiệm 606,1472 (M+H), và thu được ví dụ 306 bằng cách thu hồi

chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn (cấu hình tuyệt đối không được xác định). HRMS được tính toán đối với $C_{31}H_{28}ClN_3O_6S$: 605,1387; thực nghiệm 606,1461 (M+H)

Ví dụ 307 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[4-((3S hoặc R)-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-3-clo-2-metylphenyl]-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

và

Ví dụ 308 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[4-((3R hoặc S)-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-3-clo-2-metylphenyl]-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và quinuclidin-3-ol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 307 bằng cách thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn (cấu hình tuyệt đối không được xác định) HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{32}ClN_3O_6S$: 645,1700; thực nghiệm 646,1799 (M+H), và thu được ví dụ 308 bằng cách thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn (cấu hình tuyệt đối không được xác định). HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{32}ClN_3O_6S$: 645,1700; thực nghiệm 646,1746 (M+H)

Ví dụ 309 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[((2S hoặc R)-1-metylpiperidin-2-yl)metoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và (1-metyl-2-piperidyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 309 bằng cách thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn (cấu hình tuyệt đối không được xác định). HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$: 647,1857; thực nghiệm 648,1934 (M+H)

Ví dụ 310 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)metoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và (1-metylpyrrolidin-3-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 310. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633,1700; thực nghiệm 634,1775 (M+H)

Ví dụ 311 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và (1-metyl-4-piperidyl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 311. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$: 647,1857; thực nghiệm 648,1911 (M+H)

Ví dụ 312 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-{[1-(2-metoxyetyl)pyrrolidin-3-yl]metoxy} -2-metylphenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và [1-(2-metoxyetyl)pyrrolidin-3-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 312. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{36}ClN_3O_7S$: 677,1962; thực nghiệm 678,2026 (M+H)

Ví dụ 313 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[(1,4-dimetylpiperazin-2-yl)metoxy]-2-metylphenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và (1,4-dimetylpiperazin-2-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 313. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{35}ClN_4O_6S$: 662,1966; thực nghiệm 663,2004 (M+H)

Ví dụ 314 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[(4-metylmorpholin-2-yl)metoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và (4-metylmorpholin-2-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 314. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{32}ClN_3O_7S$: 649,1649; thực nghiệm 650,1710 (M+H)

Ví dụ 315 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-(morpholin-2-ylmetoxy)phenyl]-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và morpholin-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 315. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{30}ClN_3O_7S$: 635,1493; thực nghiệm 636,1518 (M+H)

Ví dụ 316 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 316. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$: 647,1857; thực nghiệm 648,1909 (M+H)

Ví dụ 317 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(1-metylpiperidin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 2-(1-metyl-4-piperidyl)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 317. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{36}ClN_3O_6S$: 661,2013; thực nghiệm 662,2056 (M+H)

Ví dụ 318 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylmorpholin-2-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 2-(4-metylmorpholin-2-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 318 bằng cách chỉ thu hồi chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn (cấu hình tuyệt đối không được xác định). HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}ClN_3O_7S$: 663,1806; thực nghiệm 664,1881 (M+H)

Ví dụ 319 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[4-(2-aminoetoxy)-3-clo-2-metylphenyl]-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 2-aminoetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 319. HRMS được tính toán đối với $C_{29}H_{26}ClN_3O_6S$: 579,1231; thực nghiệm 580,1301 (M+H)

Ví dụ 320 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 2-(dimetylamino)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 320. HRMS được tính toán đối với $C_{31}H_{30}ClN_3O_6S$: 607,1544; thực nghiệm 608,1617 (M+H)

Ví dụ 321 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 4-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-piperazin-2-on (sản phẩm điều chế 9eg) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 321. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{33}ClN_4O_7S$: 676,1758; thực nghiệm 677,1850 (M+H)

Ví dụ 322 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 2-(4-etylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 322. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676,2122; thực nghiệm 677,2186 (M+H)

Ví dụ 323 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{4-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)etoxy]-3-clo-2-metylphenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

141mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6e) (0,25mmol), 0.092mL 2-piperazin-1-yletanol (0,75mmol) và 197mg triphenylphosphin (0,75mmol) được hòa tan trong 5mL toluen khô, sau đó 173mg ditertbutyl azodicarboxylat (0,75mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và este thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải tạo ra sản phẩm trung gian etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-(2-piperazin-1-yletoxy)phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl) propanoat. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,58 (s , 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,69 (dd, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,43 (brm, 4H), 2,43 (dd, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

Bước B:

87mg etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-(2-piperazin-1-yletoxy)phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (0,13mmol) và 0,036mL trietylamin (0,26mmol) được hòa tan trong 1mL DCM khô ở nhiệt độ phòng. 0,018mL axetyl clorua (0,26mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Phản ứng được dập tắt bằng nước và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, được sấy khô bằng Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[4-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)etoxy]-3-clo-2-metyl-phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat thô được hòa tan trong hỗn hợp chứa 1mL dioxan và 1mL nước và 11mg LiOH × H_2O (0,26mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, được sấy khô bằng Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế thu được ví dụ 323. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{35}ClN_4O_7S$: 690,1915; thực nghiệm 691,1996 (M+H)

Ví dụ 324 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-2-metyl-4-{2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]etoxy}phenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 324. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{39}ClN_4O_6S$: 690,2279; thực nghiệm 691,2335 (M+H)

Ví dụ 325 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 2-(4-phenylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 325. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}ClN_4O_6S$: 724,2122; thực nghiệm 725,2187 (M+H)

Ví dụ 326 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(4-{2-[4-(2-amino-2-oxoetyl)piperazin-1-yl]etoxy}-3-clo-2-metylphenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

81mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-(2-piperazin-1-yletoxy)phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (như được mô tả trong Bước A của ví dụ 323) (0,12mmol) được hòa tan trong 2mL THF khô. Bổ sung 41mg 2-bromaxetamit (0,30mmol) và 98mg Cs_2CO_3 (0,30mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được thủy phân bằng cách bổ sung 3mL dung dịch NaOH (10 m/m%) trong dung dịch nước metanol (90% metanol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải thu được ví dụ 326. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{36}ClN_5O_7S$: 705,2024; thực nghiệm 706,2112 (M+H)

Ví dụ 327 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-2-metyl-4-{2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etoxy}phenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]etanol (sản phẩm điều chế 9eh) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 327. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{34}ClF_3N_4O_6S$: 730,1840; thực nghiệm 731,1919 (M+H)

Ví dụ 328 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-{2-[4-(2,2-difloetyl)piperazin-1-yl]etoxy}-2-metylphenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 2-[4-(2,2-difloetyl)piperazin-1-yl]etanol (sản phẩm điều chế 9ei) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 328. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{35}ClF_2N_4O_6S$: 712,1934; thực nghiệm 713,1978 (M+H)

Ví dụ 329 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{4-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)etoxy]-3-clo-2-metylphenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

75mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-(2-piperazin-1-yletoxy)phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (như được mô tả trong Bước A của ví dụ 323) (0,115mmol) và 0,013mL benzaldehyt (0,127mmol) được hòa tan trong 1mL DCM khô. Bổ sung 37mg natri triaxetoxybohydrua (0,173mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô bằng Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng sắc ký cột nhanh rửa giải với gradient DCM-MeOH.

Bước B:

Este (sản phẩm của Bước A) được thủy phân bằng cách bổ sung 3mL dung dịch NaOH (10 m/m%) trong nước metanol (90% metanol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước

NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải thu được ví dụ 329. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{39}ClN_4O_6S$: 738,2279; thực nghiệm 739,2322 (M+H)

Ví dụ 330 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-{2-[4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl]etoxy}-2-metylphenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

135mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-(2-piperazin-1-yletoxy)phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (như được mô tả trong Bước A của ví dụ 323) (0,20mmol) được hòa tan trong 1,5mL THF khô. 0,040mL 1-brom-2-metoxy-etan (0,40mmol) và 130mg Cs_2CO_3 (0,40mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế sử dụng sắc ký cột nhanh rửa giải với gradient DCM-MeOH.

Bước B:

Este thu được trong Bước A được thủy phân bằng cách bổ sung 3mL dung dịch NaOH (10 m/m%) trong nước metanol (90% metanol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô bằng Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải thu được ví dụ 330. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{39}ClN_4O_7S$: 706,2228; thực nghiệm 707,2273 (M+H)

Ví dụ 331 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(metylamino)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIa) và 2-(metylamino)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 331. HRMS được tính toán đối với $C_{30}H_{28}ClN_3O_6S$: 593,1387; thực nghiệm 594,1455 (M+H)

Ví dụ 332 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-2-metyl-4-{[(4-metylpiperazin-1-yl)acetyl]oxy}phenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

100mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6e) (0,18mmol) được hòa tan trong 0.5mL dioxan và dung dịch chứa 37mg LiOH × H_2O (0,88mmol) trong 0.5mL nước được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, được dập tắt bằng nước, được axit hóa bằng dung dịch axit clohydrix loãng và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô bằng Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan lại trong 2mL DCM khô, 64mg axit 2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetic (0,40mmol), 208mg PyBOP (0,40mmol) và 0.060mL trietylamin (0,44mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Một lượng DCM nữa được bổ sung và pha hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được ví dụ 332. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{33}ClN_4O_7S$: 676,1758; thực nghiệm 677,1846 (M+H)

Ví dụ 333 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-{3-flo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

và

Ví dụ 334 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-flo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

501mg etyl (2R)-2-[5-(3-flo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 11b, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) (0,913mmol), 198mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (1,37mmol) và 480mg triphenylphosphin (1,83mmol) được hòa tan trong 10mL toluen khô, sau đó 420mg ditertbutyl azodicarboxylat (1,83mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ trong 45 phút. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và este thô được tinh chế sử dụng sắc ký cột nhanh (Dung dịch rửa giải: EtOAc và MeOH). Este thu được được hòa tan trong hỗn hợp chứa 4mL dioxan và 2mL nước và 200mg LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1.5 giờ, được dập tắt bằng cách bổ sung nước muối và được trung hòa bằng HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, được sấy khô bằng Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. ví dụ 333 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn từ cột HPLC điều chế [HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{35}FN_4O_6S$: 646,2261; thực nghiệm 647,2365 (M+H)], và ví dụ 334 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn từ cột HPLC điều chế [HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{35}FN_4O_6S$: 646,2261; thực nghiệm 647,2302 (M+H)].

Ví dụ 335 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-etyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

và

Ví dụ 336 Axit (2R)-2-{[($5R_a$)-5-{3-clo-2-etyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

250mg etyl ((2R)-2-[5-(3-clo-2-etyl-4-hydroxy-phenyl)-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 11a, Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) (0,40mmol), 115mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0,80mmol) và 210mg triphenylphosphin (0,80mmol) được hòa tan trong

5mL toluen khô, sau đó 184mg ditertbutyl azodicarboxylat (0,80mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và este thô được tinh chế sử dụng sắc ký cột nhanh (Dung dịch rửa giải: EtOAc và MeOH). Este thu được được hòa tan trong hỗn hợp chứa 4mL dioxan và 2mL nước và 100mg LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp và pH được đưa đến 4-5 bằng HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, được sấy khô bằng Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. ví dụ 335 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn từ cột HPLC điều chế [HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676,2122; thực nghiệm 677,2204 (M+H)], trong khi ví dụ 336 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn từ cột HPLC điều chế [HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676,2122; thực nghiệm 677,2181 (M+H)]

Ví dụ 337 Axit (2R)-2-{[5-{3-clo-2-flo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic (Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang)

503mg etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4e) (1,00mmol), 900mg 1-[2-[2-clo-3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5f) (2,20mmol), 35mg Ataphos (0,05mmol) và 977mg Cs_2CO_3 (3,00mmol) được hòa tan trong 10mL dioxan và 2mL nước. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong 15 phút bằng bức xạ lò vi sóng. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được chiết bằng DCM, và pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo, sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. Este thu được được hòa tan trong hỗn hợp chứa 5mL dioxan và 5mL nước và 200mg LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước được bổ sung vào hỗn hợp và pH được

đưa đến khoảng 4-5 bằng HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, và pha hữu cơ gom lại được sấy khô bằng Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế thu được ví dụ 337. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{32}ClFN_4O_6S$: 666,1715; thực nghiệm 667,1792 (M+H)

Quy trình chung (VIIIa)

Bước A:

1,0 eq. 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 14), 1,2 eq. rượ thích hợp và 3.0 eq. xesi carbonat được hòa tan trong tertbutanol khô hoặc DMSO khô (0.2M trong sản phẩm điều chế 14). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc / MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm ở Bước A được hòa tan trong dioxan / H_2O (1:1, 0,2 M trong sản phẩm ở Bước A) và 10 eq. LiOH × H_2O được bổ sung sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 338 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(diflometoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và metyl (2R)-3-[2-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3aj) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 338. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{33}ClF_2N_4O_6S$: 698,1777; thực nghiệm 699,1866 (M+H)

Ví dụ 339 Axit (2R)-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}(phenyl)etanoic
và
Ví dụ 340 Axit (2R)-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}(phenyl)etanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và metyl (2R)-2-hydroxy-2-phenyl-axetat làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ 339 và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 340. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{31}ClN_4O_5S$: 618.1704; thực nghiệm 619,1766 (M+H) và 619,1768 (M+H)

Ví dụ 341 Axit (2S)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-flophenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2S)-3-(2-flophenyl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3az) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 341. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{32}ClFN_4O_5S$: 650,1766; thực nghiệm 651,1825 (M+H)

Ví dụ 342 Axit (2R,3S)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-hydroxy-3-phenylpropanoic
và

Ví dụ 343 Axit (2R,3S)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-hydroxy-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và metyl (2R,3S)-2,3-dihydroxy-3-phenyl-propanoat làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ 342 và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 343. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{33}ClN_4O_6S$: 648,1809; thực nghiệm 649,1879 (M+H) và 649,1875 (M+H)

Ví dụ 344 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxy-5-metylphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxy-5-metyl-phenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3at) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 344. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676,2122; thực nghiệm 677,2176 (M+H)

Ví dụ 345 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(5-flo-2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2R)-3-(5-flo-2-metoxy-phenyl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3ar) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 345. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$: 680,1872; thực nghiệm 681,1947 (M+H)

Ví dụ 346 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2R)-3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3as) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 346. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$: 680,1872; thực nghiệm 681,1915 (M+H)

Ví dụ 347 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(3-metylphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và metyl (2R)-2-hydroxy-3-(m-tolyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ap) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 347. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S$: 646,2017; thực nghiệm 647,2073 (M+H)

Ví dụ 348 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(3-flophenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và metyl (2R)-3-(3-flophenyl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3ak) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 348. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{32}ClFN_4O_5S$: 650,1766; thực nghiệm 651,1818 (M+H)

Ví dụ 349 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(3-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và metyl (2R)-2-hydroxy-3-(3-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3al) làm rượu thích hợp, chất đồng phân

không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 349. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{35}ClN_4O_6S$: 662,1966; thực nghiệm 663,2043 (M+H)

Ví dụ 350 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2,3-diflophenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và metyl (2R)-3-(2,3-diflophenyl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3am) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 350. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{31}ClF_2N_4O_5S$: 668,1672; thực nghiệm 669,1729 (M+H)

Ví dụ 351 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxy-3-metylphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxy-3-metyl-phenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3au) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 351. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676,2122; thực nghiệm 677,2221 (M+H)

Ví dụ 352 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(3-flo-2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2R)-3-(3-flo-2-metoxy-phenyl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3aq) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 352. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}ClFN_4O_6S$: 680,1872; thực nghiệm 681,1963 (M+H)

Ví dụ 353 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(triflometyl)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và metyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(triflometyl)phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3an) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 353. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{32}ClF_3N_4O_5S$: 700,1734; thực nghiệm 701,1803 (M+H)

Ví dụ 354 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metylphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và metyl (2R)-2-hydroxy-3-(o-tolyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ao) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 354. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S$: 646,2017; thực nghiệm 647,2087 (M+H)

Ví dụ 355 Axit (2R)-3-[2-(aminometyl)phenyl]-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Bước A:

252mg 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 14) (0,50mmol), 196mg etyl (2R)-3-[2-[(tert-butoxycarbonylamino)metyl]phenyl]-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3aw) (0,60mmol) và 488mg xesi carbonat (1,50mmol) được hòa tan trong dry tertbutanol (0,1 M trong sản phẩm điều chế 14). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó được pha loãng với nước muối và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô cạn, và sau đó

được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng EtOAc / MeOH làm dung dịch rửa giải thu được etyl (2R)-3-[2-[(tert-butoxycarbonylamino)metyl]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

198mg etyl (2R)-3-[2-[(tert-butoxycarbonylamino)metyl]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (0,250mmol) được hòa tan trong 10mL DCM khô, sau đó 1mL TFA được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa, và sau đó hỗn hợp phản ứng được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được etyl (2R)-3-[2-(aminometyl)phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước C:

56mg etyl (2R)-3-[2-(aminometyl)phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (0,081mmol) được hòa tan trong 1mL dioxan/nước (1:1) và 68mg $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 355. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{36}ClN_5O_5S$: 661,2126; thực nghiệm 331,6148 (M+2H)

Ví dụ 356 Axit (2R)-3-{2-[(acetylamino)metyl]phenyl}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Bước A:

100mg etyl (2R)-3-[2-(aminometyl)phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (0,145mmol) (Bước B của ví dụ 355) và 61µl trietyl amin (435µmol) được hòa tan trong 5mL DCM, và sau đó 12µl axetyl clorua (174µmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc / MeOH làm dung dịch rửa giải thu được etyl (2R)-3-[2-(axetamidometyl)phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

73mg etyl (2R)-3-[2-(acetamidometyl)phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (0,10mmol) được hòa tan trong 2mL dioxan / nước (1:1) và 84mg LiOH × H_2O (2,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 356. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{38}ClN_5O_6S$: 703,2231; thực nghiệm 704,231 (M+H)

Ví dụ 357 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-flophenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2R)-3-(2-flophenyl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3ba) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải

muộn hơn được thu hồi là ví dụ 357. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{32}ClFN_4O_5S$: 650,1766; thực nghiệm 651,1827 (M+H)

Ví dụ 358 Axit (2R)-3-{2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2R)-3-[2-(tert-butoxycarbonylamino)phenyl]-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3av) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 358. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{42}ClN_5O_7S$: 747,2493; thực nghiệm 748,2538 (M+H)

Ví dụ 359 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2R)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3bd) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 359. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{35}ClN_4O_6S$: 674,1966; thực nghiệm 675,2033 (M+H)

Ví dụ 360 Axit (2S)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2S)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3be) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 360. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{35}ClN_4O_6S$: 674,1966; thực nghiệm 675,2025 (M+H)

Ví dụ 361 Axit (2S)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2,2,2-trifloetyl)sulfanyl]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2S)-2-hydroxy-3-[2-(2,2,2-trifloetylsulfanyl)phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3ax) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 361. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{34}ClF_3N_4O_5S_2$: 746,1611; thực nghiệm 747,1678 (M+H)

Ví dụ 362 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2,2,2-trifloetyl)sulfanyl]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (VIIIa) và etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(2,2,2-trifloetylsulfanyl)phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3ay) làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 362. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{34}ClF_3N_4O_5S_2$: 746,1611; thực nghiệm 747,1682 (M+H)

Quy trình chung (IXa)

Bước A:

1 eq. etyl (2R)-2-[6-(5-clo-2-furyl)-(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8f), 2 eq. rượu thích hợp và 2 eq. PPh_3 được hòa tan trong toluen khô (0,2 M trong phenol), sau đó 2 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ. Sau khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa, các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và este thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq. $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 363 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 363. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}Cl_2N_4O_6S$: 696,1576; thực nghiệm 697,1656 (M+H)

Ví dụ 364 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và [(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 364. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{40}Cl_2N_4O_7S$: 766,1995; thực nghiệm 767,2056 (M+H)

Ví dụ 365 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic

214mg etyl (2R)-2-[6-(5-clo-2-furyl)-($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8f) (0,300mmol) và 138mg K_2CO_3 (1,00mmol) được hòa tan trong 2mL DMF, sau đó 232mg 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,00mmol) được bổ

sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 7 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong 8mL dioxan-nước (1:1) và 126mg LiOH × H_2O (3,00mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải thu được ví dụ 365. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{33}Cl_2F_3N_4O_6S$: 764,145; thực nghiệm 765,1523 (M+H)

Ví dụ 366 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và 2-pyridylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 366. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773,1842; thực nghiệm 387,5992 (M+2H)

Ví dụ 367 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và [2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bj) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 367. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{35}Cl_2F_3N_6O_6S$: 842,1668; thực nghiệm 843,175 (M+H)

Ví dụ 368 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và (2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9ar) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 368. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{43}Cl_2N_7O_7S$: 859,2322; thực nghiệm 430,6247 (M+2H)

Ví dụ 369 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 369. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}Cl_2N_6O_7S$: 804,19; thực nghiệm 805,2032 (M+H)

Ví dụ 370 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrimidin-4-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và pyrimidin-4-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 370. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774,1794; thực nghiệm 775,182 (M+H)

Ví dụ 371 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 371. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{38}Cl_2N_6O_6S$: 776,1951; thực nghiệm 777,1999 (M+H)

Ví dụ 372 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9da) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 372. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{40}Cl_2N_6O_6S$: 790,2107; thực nghiệm 396,1113 (M+2H)

Ví dụ 373 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và [1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9du) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 373. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}Cl_2F_3N_6O_6S$: 844,1824; thực nghiệm 845,186 (M+H)

Ví dụ 374 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và pyrazin-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 374. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774,1794; thực nghiệm 775,1824 (M+H)

Ví dụ 375 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrimidin-5-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và pyrimidin-5-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 375. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774,1794; thực nghiệm 775,1869 (M+H)

Ví dụ 376 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(1,3-oxazol-4-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IXa) và 1,3-oxazol-4-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 376. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{35}Cl_2N_5O_7S$: 763,1634; thực nghiệm 764,1685 (M+H)

Ví dụ 377 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoic

Bước A:

228mg etyl (2R)-2-[6-(5-clo-2-furyl)-($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 6g, 0,340mmol), 101mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0,70mmol), và 184mg PPh_3 (0,700mmol) được hòa tan trong 2mL toluen khô, sau đó 161mg ditertbutyl azodicarboxylat (0,700mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa, sau đó các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm ở Bước A được hòa tan trong 6mL dioxan-nước 1:1 và 150mg $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, sau đó pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa

giải để thu được ví dụ 377. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{40}Cl_2N_4O_7S$: 766,1995; thực nghiệm 767,2095 (M+H)

Quy trình chung (Xa)

Bước A:
1 eq. etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8g), 2 eq. rượu thích hợp và 2 eq. triphenyl phosphin được hòa tan trong toluen khô (5mL/mmol), sau đó 2 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:
Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 378 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flo-3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Xa) và metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 378. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{38}ClFN_4O_6S$: 720,2185; thực nghiệm 721,2243 (M+H).

Ví dụ 379 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flo-3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Xa) và [(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 379. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{44}ClFN_4O_7S$: 790,2603; thực nghiệm 791,2670 (M+H).

Ví dụ 380 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flo-3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

221mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8g) (0,3mmol) và 138mg K_2CO_3 (1,0mmol) được hòa tan trong 2mL DMF, sau đó 232mg 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong 8mL dioxan-nước 1:1 và 150mg LiOH × H_2O (3,57mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm

dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 380. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClF_4N_4O_6S$: 788,2058; thực nghiệm 789,2133 (M+H).

Ví dụ 381 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flo-3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Xa) và 2-pyridylmetanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 381. HRMS được tính toán cho $C_{42}H_{41}ClFN_5O_6S$: 797,2450; nhận thấy 399,6308 (M+2H).

Ví dụ 382 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-florua-3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(trifloruametyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Xa) và [2-(trifloruametyl)pyrimidin-4-yl]metanol (Điều chế 9bj) làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 382. HRMS được tính toán cho $C_{42}H_{39}ClF_4N_6O_6S$: 866,2276; nhận thấy 867,2352 (M+H).

Ví dụ 383 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-florua-3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Xa) và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 383. HRMS được tính toán cho $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$: 828,2508; nhận thấy 415,1343 (M+2H).

Ví dụ 384 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-florua-3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Xa) và (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (Điều chế 9da) làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 384. HRMS được tính toán cho $C_{42}H_{44}ClFN_6O_6S$: 814,2716; nhận thấy 408,1436 (M+2H).

Ví dụ 385 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-florua-3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Xa) và (1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (Điều chế 9db) làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 385. HRMS được tính toán cho $C_{43}H_{46}ClFN_6O_6S$: 828,2872; nhận thấy 415,1536 (M+2H).

Ví dụ 386 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-florua-3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Xa) và pyrazin-2-ylmetanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 386. HRMS được tính toán cho $C_{41}H_{40}ClFN_6O_6S$: 798,2403; nhận thấy 799,2474 (M+H).

Ví dụ 387 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4- florua-3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-metoxyethoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Xa) và 2-metoxyetanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 387. HRMS được tính toán cho $C_{39}H_{42}ClFN_4O_7S$: 764.2447; nhận thấy 765,2502 (M+H).

Quy trình chung (XIa)

Bước A:

1 đương lượng metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6i), 2 đương lượng của rượu thích hợp và 2 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluene khan (0,2M đối với phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng $LiOH \times H_2O$ được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi và được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Quy trình chung (XIb)

Bước A:

1 đương lượng metyl (2R)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6n), 2 đương lượng của rượu thích hợp và 2 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluene khan (0,2 M đối với phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi và được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH4HCO3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Quy trình chung (XIc)

Bước A:

1 đương lượng metyl (2R)-2-[6-etyl-(5S_a)-5-(4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6j), 2 đương lượng của rượu thích hợp và 2 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluene khan (0,2M đối với phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được cho thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Quy trình chung (XId)

Bước A:

1 đương lượng metyl (2R)-2-[6-etyl-(5R_a)-5-(4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6o), 2 đương lượng của rượu thích hợp và 2 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluene khan (0,2M đối với phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi và được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Quy trình chung (XIe)

Bước A:

1 đương lượng chất dẫn xuất phenol, 2 đương lượng của rượu thích hợp và 2 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluene khan (0,2 M đối với phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi và được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Quy trình chung (XIf)

1 đương lượng este được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi. Nếu cần thiết, nó được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng MeCN và dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM làm các dung môi rửa giải.

Ví dụ 388 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6i) được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm trong ví dụ 388. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{21}ClN_2O_4S$: 468,0911; nhận thấy 469,0997 (M+H).

Ví dụ 389 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Metyl (2R)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6n) được thủy phân theo Quy trình

chung (XIf) để sinh ra sản phẩm trong ví dụ 389. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{21}ClN_2O_4S$: 468,0911; nhận thấy 469,0982 (M+H).

Ví dụ 390 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-hydroxy-N,N-dimetyl-axetamit làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 390. HRMS được tính toán cho $C_{28}H_{28}ClN_3O_5S$: 553,1438; nhận thấy 554,1538 (M+H).

Ví dụ 391 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-hydroxy-1-pyrrolidin-1-yl-etanon làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 391. HRMS được tính toán cho $C_{30}H_{30}ClN_3O_5S$: 579,1595; nhận thấy 580,1673 (M+H).

Ví dụ 392 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-hydroxy-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etanon làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 392. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{33}ClN_4O_5S$: 608,1860; nhận thấy 609,1948 (M+H).

Ví dụ 393 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-hydroxy-1-(morpholin-4-yl)etanon làm rượu thích hợp. thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 393. HRMS được tính toán cho $C_{30}H_{30}ClN_3O_6S$: 595,1544; nhận thấy 596,1626 (M+H).

Ví dụ 394 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[4-(benzyloxy)-3-cloro-2-metylphenyl]-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và phenylmetanol lam rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 394. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{27}ClN_2O_4S$: 558,1380; nhận thấy 559,1465 (M+H).

Ví dụ 395 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[3-cloro-2-metyl-4-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 4-pyridylmetanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 395. HRMS được tính toán cho $C_{30}H_{26}ClN_3O_4S$: 559,1333; nhận thấy 560,1396 (M+H).

Ví dụ 396 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(pyridin-3-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-(3-pyridyl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 396. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{28}ClN_3O_4S$: 573,1489; nhận thấy 574,1559 (M+H).

Ví dụ 397 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(pyridin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-(4-pyridyl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 397. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{28}ClN_3O_4S$: 573,1489; nhận thấy 574,1562 (M+H).

Ví dụ 398 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(4-butoxy-3-cloro-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và butan-1-ol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 398. HRMS được tính toán cho $C_{28}H_{29}ClN_2O_4S$: 524,1537; nhận thấy 525,1619 (M+H).

Ví dụ 399 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[3-(pyridin-4-yl)propoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 3-(4-pyridyl)propan-1-ol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 399. HRMS được tính toán cho $C_{32}H_{30}ClN_3O_4S$: 587,1646; nhận thấy 588.1732 (M+H).

Ví dụ 400 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-4-[3-(dimetylamino)propoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 3-(dimetylamino)propan-1-ol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 400. HRMS được tính toán cho $C_{29}H_{32}ClN_3O_4S$: 553,1802; nhận thấy 554.1891 (M+H).

Ví dụ 401 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 1-(3-hydroxypropyl)pyrrolidin-2-on làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 401. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{32}ClN_3O_5S$: 593,1751; nhận thấy 594.1826 (M+H).

Ví dụ 402 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 3-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-ol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 402. HRMS được tính toán cho $C_{32}H_{37}ClN_4O_4S$: 608,2224; nhận thấy 609.2304 (M+H).

Ví dụ 403 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-ol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 403. HRMS được tính toán cho $C_{30}H_{29}ClN_4O_4S$: 576,1598; nhận thấy 577.1698 (M+H).

Ví dụ 404 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-cloro-4-{3-[(etylcarbamoyl)amino]propoxy}-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 1-etyl-3-(3-hydroxypropyl)ure làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 404. HRMS được tính toán cho $C_{30}H_{33}ClN_4O_5S$: 596,1860; nhận thấy 597,1943 (M+H).

Ví dụ 405 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[3-cloro-4-(3-hydroxypropoxy)-2-metylphenyl]-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và propan-1,3-diol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 405. HRMS được tính toán cho $C_{27}H_{27}ClN_2O_5S$: 526,1329; nhận thấy 527,1402 (M+H).

Ví dụ 406 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[3-(metylsulfonyl)propoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 3-metylsulfonylpropan-1-ol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 406. HRMS được tính toán cho $C_{28}H_{29}ClN_2O_6S_2$: 588,1156; nhận thấy 589,1242 (M+H).

Ví dụ 407 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-(dimetylamino)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 407. HRMS được tính toán cho $C_{28}H_{30}ClN_3O_4S$: 539,1646; nhận thấy 540,1742 (M+H).

Ví dụ 408 Axit (2R)-2-[((5R_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIb) và 2-(dimetylamino)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 408. HRMS được tính toán cho $C_{28}H_{30}ClN_3O_4S$: 539,1646; nhận thấy 540,1744 (M+H).

Ví dụ 409 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIc) và 2-(dimetylamino)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 409. HRMS được tính toán cho $C_{28}H_{31}N_3O_4S$: 505,2035; nhận thấy 506,2096 (M+H).

Ví dụ 410 Axit (2R)-2-[((5R_a)-5-{4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XId) và 2-(dimetylamino)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 410. HRMS được tính toán cho $C_{28}H_{31}N_3O_4S$: 505,2035; nhận thấy 506,2109 (M+H).

Ví dụ 411 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-cloro-4-{2-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]etoxy}-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-[2-hydroxyetyl(metyl)amino]etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 411. HRMS được tính toán cho $C_{29}H_{32}ClN_3O_5S$: 569,1751; nhận thấy 570,1837 (M+H).

Ví dụ 412 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(4-{2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etoxy}-3-cloro-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 412. HRMS được tính toán cho $C_{30}H_{34}ClN_3O_6S$: 599,1857; nhận thấy 600,1939 (M+H).

Ví dụ 413 Axit (2R)-2-[(($5S_a$)-5-{3-cloro-4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)etoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-ol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 413. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{34}ClN_3O_5S$: 595,1908; nhận thấy 596,1976 (M+H).

Ví dụ 414 Axit (2R)-2-[(($5R_a$)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIb) và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 414. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{35}ClN_4O_4S$: 594,2068; nhận thấy 595,2138 (M+H).

Ví dụ 415 Axit (2R)-2-[(($5S_a$)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 415. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{35}ClN_4O_4S$: 594,2068; nhận thấy 595,2148 (M+H).

Ví dụ 416 Axit (2R)-2-[(6-etyl-(5R_a)-5-{2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XId) và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 416. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{36}N_4O_4S$: 560,2457; nhận thấy 561,2524 (M+H).

Ví dụ 417 Axit (2R)-2-[(6-etyl-(5S_a)-5-{2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIc) và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 417. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{36}N_4O_4S$: 560,2457; nhận thấy 561,2536 (M+H).

Ví dụ 418 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-(1H-imidazol-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 418. HRMS được tính toán cho $C_{29}H_{27}ClN_4O_4S$: 562,1442; nhận thấy 563,1537 (M+H).

Ví dụ 419 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 1-(2-hydroxyetyl)imidazolidin-2-one làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 419. HRMS được tính toán cho $C_{29}H_{29}ClN_4O_5S$: 580,1547; nhận thấy 581,1613 (M+H).

Ví dụ 420 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-(morpholin-4-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 420. HRMS được tính toán cho $C_{30}H_{32}ClN_3O_5S$: 581,1751; nhận thấy 582,1847 (M+H).

Ví dụ 421 Axit (2R)-2-[((5R_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIb) và 2-(morpholin-4-yl)ethanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 421. HRMS được tính toán cho $C_{30}H_{32}ClN_3O_5S$: 581,1751; nhận thấy 582,1853 (M+H).

Ví dụ 422 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{4-[2-(axetylamino)etoxy]-3-cloro-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và N-(2-hydroxyetyl)axetamit làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 422. HRMS được tính toán cho $C_{28}H_{28}ClN_3O_5S$: 553,1438; nhận thấy 554,1511 (M+H).

Ví dụ 423 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-hydroxyetoxy)-2-metylphenyl]-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và etylen glycol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 423. HRMS được tính toán cho $C_{26}H_{25}ClN_2O_5S$: 512,1173; nhận thấy 513,1256 (M+H).

Ví dụ 424 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-metoxyetoxy)-2-metylphenyl]-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-metoxyetanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 424. HRMS được tính toán cho $C_{27}H_{27}ClN_2O_5S$: 526,1329; nhận thấy 527,1400 (M+H).

Ví dụ 425 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]-2-metylphenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIa) và 2-(2-metoxyetoxy)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 425. HRMS được tính toán cho $C_{29}H_{31}ClN_2O_6S$: 570,1591; nhận thấy 571,1690 (M+H).

Ví dụ 426 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-5-nitrophenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-5-nitro-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoate (Điều chế 15a) được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 426. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{20}ClN_3O_6S$: 513,0761; nhận thấy 514,0840 (M+H).

Ví dụ 427 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(5-brom-3-cloro-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-brom-3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15f) được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 427. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{20}BrClN_2O_4S$: 546,0016; nhận thấy 547,0106 (M+H).

Ví dụ 428 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3,5-dicloro-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3,5-dicloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15e) được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 428. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_4S$: 502,0521; nhận thấy 503,0582 (M+H).

Ví dụ 429 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-(3,5-dicloro-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

40 mg metyl (2R)-2-[6-etyl-(5R_a)-5-(4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6o) (0,089 mmol) được hòa tan trong 2 mL THF và 26 mg NCS (0,193 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 55°C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải. Chất trung gian thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 429. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_4S$: 502,0521; nhận thấy 503,0587 (M+H).

Ví dụ 430 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

483 mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6i) (1,0mmol) và 140mg hexametylenetetramin (1,0 mmol) được hòa tan trong 10 mL TFA và được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh được đổ lên 100 mL nước đóng băng và chất rắn kết tủa được lọc và được làm khô. Sau đó nó được hòa tan trong 20 mL EtOH, 167 µL 1-metylpiperazin (1,5 mmol) và 636 mg $Na(OAc)_3H$ (3,0 mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó nó được pha loãng bằng nước, được chiết bằng DCM, các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi. Chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký pha

đảo sử dụng dung dịch nước 0,1% TFA và MeCN làm các dung môi rửa giải. Chất trung gian thu được trong bước A được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 430. HRMS được tính toán cho $C_{30}H_{33}ClN_4O_4S$: 580,1911; nhận thấy 581,1972 (M+H).

Ví dụ 431 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15b) được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 431. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{22}ClN_3O_4S$: 483,1020; nhận thấy 484,1083 (M+H).

Ví dụ 432 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-phenylpropanoic

1,00 g PPh_3 (3,00 mmol) được giữ bất động và 761 mg iot (3,00 mmol) được hòa tan trong 5 mL DCM và được khuấy trong 15 phút, sau đó 272 mg imidazol (4,00 mmol) được cho thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Sau đó 115 µL 2-[2-hydroxyetyl(metyl)amino]etanol (1.00 mmol) được cho thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Sau đó nó được lọc, dịch lọc được rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi. Để tạo thành 2-iodua-N-(2-ioduaetyl)-N-metyl-etanamin 100 mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15b) (0,20 mmol), 42 mg $NaHCO_3$ (0,50 mmol) và 2 mL EtOH được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau đó nó được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi. Chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch sắc ký cột nhanh, sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải. Chất trung gian thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví

dụ 432. HRMS được tính toán cho $C_{29}H_{31}ClN_4O_4S$: 566,1755; nhận thấy 567,1794 (M+H).

Ví dụ 433 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[3-cloro-5-(formylamino)-4-hydroxy-2-metylphenyl]-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-phenylpropanoic

35 mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15b) (0,07 mmol) được hòa tan trong 0,5 mL toluen khan trong N_2. 23 µL trietyl-orthoformat (0,136 mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2,5 giờ. Sau đó các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải. Chất trung gian thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 433. HRMS được tính toán cho $C_{25}H_{22}ClN_3O_5S$: 511,0969; nhận thấy 512,1048 (M+H).

Ví dụ 434 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-4-metoxy-2-metyl-5-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Bước A:

408 mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-brom-3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15f) (0,73 mmol) được hòa tan trong 4 mL MeOH, sau đó 444 mg PPh_3 (1,33 mmol) được giữ bất động và 306 mg ditertbutyl azodicacboxylat (1,33 mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó hỗn hợp này được lọc, dịch lọc được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải để thu được metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-brom-3-cloro-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat.

Bước B:

195 mg của chất dẫn xuất brom (0,34 mmol) được tổng hợp trong bước A được hòa tan trong 3 mL THF, sau đó 309 mg kali 1-metyl-4-trifloruaboratometylpiperazin (1,70 mmol), 8 mg $Pd(OAc)_2$ (0,034 mmol), 28 mg SPhos (0,068 mmol), 665 mg Cs_2CO_3 (2,04 mmol) và 0,3 mL nước được cho thêm vào, và hỗn hợp này được làm nóng tới 90°C trong 10 phút bằng bức xạ vi song. Sau đó các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi, phần còn lại được pha loãng bằng nước muối, được chiết DCM, và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi. Chất trung gian thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 434. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{35}ClN_4O_4S$: 594,2068; nhận thấy 595,2145 (M+H).

Ví dụ 435 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-5-nitrophenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIe), metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-5-nitro-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15a) như phenol và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 435. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{34}ClN_5O_6S$: 639,1918; nhận thấy 640,1984 (M+H).

Ví dụ 436 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3,5-dicloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIe) với metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3,5-dicloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15e) như phenol và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 436. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{34}Cl_2N_4O_4S$: 628,1678; nhận thấy 629,1776 (M+H).

Ví dụ 437 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{5-amino-3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XIe) với metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15b) như phenol và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 437. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{36}ClN_5O_4S$: 609,2177; nhận thấy 610,2226 (M+H).

Ví dụ 438 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(5-cloro-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

100 mg metyl (2R)-2-[6-etyl-(5S_a)-5-(4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6j) (0,223 mmol) được hòa tan trong 5 mL THF, sau đó 31 mg NCS (0,234 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hai chất trung gian được monoclorinat và một chất trung gian được diclorinat được tạo ra. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và các chất đồng phân được tách ra bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 40 mM dung dịch nước NH_4OAc (pH được đặt ở 4 với AcOH) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Chất đồng phân vị trí được monoclorinat rửa giải sớm hơn được thu gom. Chất trung gian thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 438. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{21}ClN_2O_4S$: 468,0911; nhận thấy 469,0981 (M+H).

Ví dụ 439 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-(5-cloro-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

105 mg metyl (2R)-2-[6-etyl-(5R_a)-5-(4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6o) (0,234 mmol) được hòa tan trong 5 mL THF, sau đó 34 mg NCS (0,257 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C qua đêm. Hai chất trung gian được monoclorinat và một chất trung gian được diclorinat được tạo ra. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi, và hỗn hợp được thủy phân theo Quy trình chung (XIf). Hỗn hợp đồng phân được tách

bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 40 mM dung dịch nước NH_4OAc (pH được đặt tới 4 với AcOH) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Chất đồng phân vị trí được monoclorinat rửa giải muộn hơn được thu gom như ví dụ 439. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{21}ClN_2O_4S$: 468,0911; nhận thấy 469,0987 (M+H).

Ví dụ 440 Axit (2R)-2-[(6-etyl-(5S_a)-5-{2-metyl-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic Axit và (2S)-2-[(6-etyl-(5R_a)-5-{2-metyl-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic (raxemic)

45 mg Axit 2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoic (Điều chế 4m) (0,10 mmol), 108 mg 1-metyl-4-[2-[4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]piperazine (Điều chế 5h) (0,30 mmol), 18 mg Pd_2dba_3 (0,02 mmol), 14 mg $^nBuPAd_2$ (0,04 mmol) và 55 mg K_2CO_3 (0,40 mmol) được hòa tan trong 2 mL DME và 0,5 mL nước. Hỗn hợp này được làm nóng tới 120°C trong 10 phút bằng bức xạ vi song. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh tới nhiệt độ phòng, được lọc, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Phần dịch lọc được rửa bằng Et_2O, sau đó được Axit hóa bằng HCl 2M và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi. Các chất đồng phân không đối quang được tách và được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 40 mM dung dịch nước NH_4OAc (pH được đặt tới 4 với AcOH) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Cặp chất đồng phân không đối quang rửa giải sau đó được thu gom thành sản phẩm của ví dụ 440. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{36}N_4O_4S$: 560,2457; nhận thấy 561,2549 (M+H).

Ví dụ 441 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(8-cloro-7-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

100 mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15b) (0,20 mmol) được hòa tan trong 1 mL THF khan trong N_2 và được làm lạnh tới 0°C. Sau đó 42 mg

K_2CO_3 (0,30 mmol) và 19 µL bromaxetyl bromua (0,22 mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, sau đó được làm nóng tới 50°C và được khuấy qua đêm. Sau đó nó được cô đặc trong áp suất quy đổi và được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải. Este thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 441. HRMS được tính toán cho $C_{26}H_{22}ClN_3O_5S$: 523,0969; nhận thấy 524,1062 (M+H).

Ví dụ 442 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{7-cloro-2-[(dimetylamino)metyl]-6-metyl-1-benzofuran-5-yl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

152 mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-5-iot-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15d) (0,25 mmol), 33 mg N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin (0,40 mmol), 18 mg $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,025 mmol) và 5 mg đồng (I) iodua (0,025 mmol) được hòa tan trong 1 mL DIPA trong N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 30 phút. Sau đó nó được cô đặc trong áp suất quy đổi và được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải. Chất trung gian thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 442. HRMS được tính toán cho $C_{29}H_{28}ClN_3O_4S$: 549,1489; nhận thấy 505,0959 (M+H - Me_2NH).

Ví dụ 443 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(7-cloro-6-metyl-1-benzofuran-5-yl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

110 mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-5-iot-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15d) (0,18 mmol), 51 µL etynyl(trimetyl)silan (0,36 mmol), 6.3 mg $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,009 mmol) và 1.7 mg đồng (I) iodua (0,009 mmol) được hòa tan trong 2 mL DIPA trong N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 10 phút, sau đó 0.22 mL TBAF (1 M trong THF, 0,22 mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy thêm trong 20 phút. Sau đó các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải. Chất trung

gian thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 443. HRMS được tính toán cho $C_{26}H_{21}ClN_2O_4S$: 492,0911; nhận thấy 493,0999 (M+H).

Ví dụ 444 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(7-cloro-2,6-dimetyl-1,3-benzoxazol-5-yl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

50 mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15b) (0,10 mmol) được hòa tan trong 0,5 mL toluene khan trong N_2. 27 µL trietyl-orthoaxetat (0,15 mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2,5 hours. Sau đó các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải. Chất trung gian thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 444. HRMS được tính toán cho $C_{26}H_{22}ClN_3O_4S$: 507,1020; nhận thấy 508,1114 (M+H).

Ví dụ 445 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{7-cloro-6-metyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3-benzoxazol-5-yl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

56 mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[7-cloro-2-(clorometyl)-6-metyl-1,3-benzoxazol-5-yl]-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15c) (0,10 mmol) được hòa tan trong 2 mL THF khan trong N_2. 20 mg 4-metyl-piperazin (0,20 mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 445. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{32}ClN_5O_4S$: 605,1864; nhận thấy 606,1937 (M+H).

Ví dụ 446 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[7-cloro-6-metyl-2-(mocpholin-4-ylmetyl)-1,3-benzoxazol-5-yl]-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-phenylpropanoic

56 mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[7-cloro-2-(clorometyl)-6-metyl-1,3-benzoxazol-5-yl]-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 15c) (0,10 mmol) được hòa tan trong 2 mL THF khan trong N_2. 18 mg mocpholin (0,20 mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 446. HRMS được tính toán cho $C_{30}H_{29}ClN_4O_5S$: 592,1547; nhận thấy 593,1613 (M+H).

Ví dụ 447 Axit (2R)-2-{[6-etyl-(5S_a)-5-(4-hydroxy-2-metylphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Metyl (2R)-2-[6-etyl-(5S_a)-5-(4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl] oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6j) được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 447. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{22}N_2O_4S$: 434,1300; nhận thấy 435,1358 (M+H).

Ví dụ 448 Axit (2R)-2-{[6-etyl-(5R_a)-5-(4-hydroxy-2-metylphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Metyl (2R)-2-[6-etyl-(5R_a)-5-(4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl] oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 6o) được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 448. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{22}N_2O_4S$: 434,1300; nhận thấy 435,1369 (M+H).

Ví dụ 449 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic và Axit (2S)-2-{[(5R_a)-5-(3-cloro-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic (triệt quang)

373 mg Axit 2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoic (Điều chế 4m) (0,82 mmol), 280 mg Axit (3-cloro-2-metyl-phenyl)boronic (1,64 mmol), 151 mg Pd_2dba_3 (0,164 mmol), 118 mg $^nBuPAd_2$ (0,329 mmol) và 795 mg

K_2CO_3 (5,75 mmol) được hòa tan trong 15 mL DME và 3 mL nước. Hỗn hợp này được làm nóng tới 80°C trong 30 phút bằng bức xạ vi sóng. Sau đó, nó được làm lạnh tới nhiệt độ phòng, được lọc, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Phần dịch lọc được rửa bằng Et_2O, sau đó nó được Axit hóa bằng HCl 2M và được chiết bằng DCM, các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi. Các chất đồng phân không đối quang được tách và được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 40 mM dung dịch nước NH_4OAc (pH được đặt tới 4 bằng AcOH) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Cặp chất đồng phân không đối quang tách trước đó được thu gom làm sản phẩm của ví dụ 449. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$: 452,0961; nhận thấy 453,1045 (M+H).

Ví dụ 450 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(3-cloro-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

và

Ví dụ 451 Axit (2R)-2-{[($5R_a$)-5-(3-cloro-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

150 mg metyl (2R)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 4i) (0,320 mmol), 164 mg Axit (3-cloro-2-metyl-phenyl)boronic (0,961 mmol), 74 mg $Pd(PPh_3)_4$ (0,064 mmol), và 265 mg Ag_2CO_3 (0,961 mmol) được hòa tan trong 6 mL DME. Nó được làm nóng tới 100°C trong 10 phút bằng bức xạ vi song. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh tới nhiệt độ phòng, và các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải trước đó được thu gom và được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 450. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$: 452,0961; nhận thấy 453,1040 (M+H). V Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau đó được thu gom và được thủy phân theo Quy trình chung (XIf) để sinh ra sản phẩm của ví dụ 451. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$: 452,0961; nhận thấy 453,1044 (M+H).

Ví dụ 452 Axit (2R)-2-{[6-etyl-(5S_a)-5-(3-hydroxy-2-metylphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic và Axit (2S)-2-{[6-etyl-(5R_a)-5-(3-hydroxy-2-metylphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic (triệt quang)

45 mg Axit 2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoic (Điều chế 4m) (0,10 mmol), 70 mg 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (0,30 mmol), 18 mg Pd_2dba_3 (0,02 mmol), 14 mg $^nBuPAd_2$ (0,04 mmol) và 55 mg K_2CO_3 (0,40 mmol) được hòa tan trong 2 mL DME và 0,5 mL nước. Nó được làm nóng tới 90°C trong 30 phút bằng bức xạ vi song. Hỗn hợp này được làm lạnh tới nhiệt độ phòng, được lọc, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Phần dịch lọc được rửa bằng Et_2O, sau đó nó được Axit hóa bằng HCl 2M và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong áp suất quy đổi. Các chất đồng phân không đối quang được tách và được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 40 mM dung dịch nước NH_4OAc (pH được đặt tới 4 bằng AcOH) và MeCN làm các dung môi rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải trước đó được thu gom làm sản phẩm của ví dụ 452. HRMS được tính toán cho $C_{24}H_{22}N_2O_4S$: 434,1300; nhận thấy 435,1371 (M+H).

Quy trình chung (XIIa)

Bước A:

1 đương lượng etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (Điều chế 8h), 2 đương lượng của rượu thích hợp và 2 đương lượng triphenyl photphin được hòa tan trong toluene tuyệt đối (0,2 M đối với phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH4HCO3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Quy trình chung (XIIb)

Bước A:

1 đương lượng của phenol thích hợp, 2 đương lượng 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol và 2 đương lượng triphenyl photphin được hòa tan trong toluen tuyệt đối (5 mL/mmol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH4HCO3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Ví dụ 453 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIa) và metanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 453. HRMS được tính toán cho $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$: 624,2173; nhận thấy 625,2259 (M+H)

Ví dụ 454 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

192 mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (Điều chế 8h) (0.3 mmol) và 138 mg K_2CO_3 (1,0 mmol) được hòa tan trong 2 mL DMF, sau đó 232 mg 2,2,2-trifloetyl triflometanesulfonat (1,0 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc trong áp suất quy đổi.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong 8 mL dioxan-nước 1:1 và 150 mg LiOH × H_2O (3,57 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm các dung môi rửa giải để thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 454. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{36}ClF_3N_4O_5S$: 692,2047; nhận thấy 693,2151 (M+H).

Ví dụ 455 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIa) và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 455. HRMS được tính toán cho $C_{37}H_{41}ClN_6O_6S$: 732,2497; nhận thấy 367,1311 (M+2H).

Ví dụ 456 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIa) và (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (Điều chế 9da) làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 456. HRMS được tính toán cho $C_{37}H_{43}ClN_6O_5S$: 718,2704; nhận thấy 360,144 (M+2H).

Ví dụ 457 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIa) và 2-metoxyetanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 457. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{41}ClN_4O_6S$: 668,2435; nhận thấy 335,1297 (M+2H).

Ví dụ 458 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIb) và etyl (2R)-2-[(5Sa)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-

yl)propanoat (Điều chế 17c) làm phenol thích hợp, ví dụ 458 were obtained. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{37}ClN_4O_5S$: 636.2173; nhận thấy 637.2233 (M+H)

Ví dụ 459 Axit (2S)-2-[((5R_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIb) và etyl (2S)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)propanoat (Điều chế 17d) làm phenol thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 459. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{37}ClN_4O_5S$: 636,2173; nhận thấy 637,2236 (M+H).

Ví dụ 460 Axit (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIb) và etyl (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (Điều chế 17b) làm phenol thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 460. HRMS được tính toán cho $C_{32}H_{35}ClN_4O_6S$: 638,1966; nhận thấy 639,2067 (M+H).

Ví dụ 461 Axit (2R)-3-(1-benzofuran-7-yl)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIb) và etyl (2R)-3-(benzofuran-7-yl)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (Điều chế 17e) làm phenol thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 461. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{35}ClN_4O_5S$: 634,2017; nhận thấy 635,2069 (M+H).

Ví dụ 462 Axit (2S)-3-(1-benzofuran-7-yl)-2-[((5R_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIb) và etyl (2S)-3-(benzofuran-7-yl)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (Điều chế 17f) làm phenol thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 462. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{35}ClN_4O_5S$: 634,2017; nhận thấy (M+H).

Ví dụ 463 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-flophenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIb) và etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-flophenyl)propanoat (Điều chế 17h) làm phenol, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 463. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{34}ClFN_4O_4S$: 612,1973; nhận thấy 613,205 (M+H).

Ví dụ 464 Axit (2S)-2-[((5R_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-flophenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIb) và etyl (2S)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-flophenyl)propanoat (Điều chế 17g) làm phenol, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 464. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{34}ClFN_4O_4S$: 612,1973; nhận thấy 613,2053 (M+H)

Quy trình chung (XIIIa)

Bước A:

1 đương lượng ethyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (Điều chế 6l), 2 đương lượng của rượu thích hợp và 2 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluen khan (0,2 M đối với phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và

chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH4HCO3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Quy trình chung (XIIIb)

Bước A:

1 đương lượng chất dẫn xuất phenol, 2 đương lượng của rượu thích hợp và 2 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluene khan (0,2 M đối với phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH4HCO3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Quy trình chung (XIIIc)

1 đương lượng este được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL / mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc trong áp suất quy đổi. Nếu cần, sản phẩm được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng MeCN và 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 làm các dung môi rửa giải.

Ví dụ 465 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(1-metylpiperidin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIIa) và 2-(1-metyl-4-piperidyl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 465. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{36}ClN_3O_5S$: 633,2064; nhận thấy 634,2136 (M+H).

Ví dụ 466 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-cloro-4-{2-[di(propan-2-yl)amino]etoxy}-2-metylphenyl)-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIIa) và 2-(diisopropylamino)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 466. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{38}ClN_3O_5S$: 635,2221; nhận thấy 636,2310 (M+H).

Ví dụ 467 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIIa) và 2-(dimetylamino)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 467. HRMS được tính toán cho $C_{30}H_{30}ClN_3O_5S$: 579,1595; nhận thấy 580,1663 (M+H).

Ví dụ 468 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIIa) và 2-pyrrolidin-1-yletanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 468. HRMS được tính toán cho $C_{32}H_{32}ClN_3O_5S$: 605,1751; nhận thấy 606,1822 (M+H).

Ví dụ 469 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(piperidin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIIa) và 2-(1-piperidyl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 469. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{34}ClN_3O_5S$: 619,1908; nhận thấy 620,2011 (M+H).

Ví dụ 470 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-(3-cloro-5-florua-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic
và
Ví dụ 471 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-cloro-5- florua -4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

522 mg etyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (Điều chế 4k) (1,00 mmol), 451 mg 2-(3-cloro-5- florua-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborola (Điều chế 5i) (1,50 mmol), 73 mg $PdCl_2$ × dppf (0,10 mmol) và 652 mg Cs_2CO_3 (2,00 mmol) được hòa tan trong 10 mL dioxan và 2,5 mL nước, và được làm nóng trong nitơ ở 110°C trong

10 phút trong lò vi sóng. Sau đó hỗn hợp này được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải, sau đó nó được thủy phân theo Quy trình chung (XIIIc). Chất đồng phân không đối quang rửa giải trước được thu gom làm chất trong tiêu đề của ví dụ 470. HRMS được tính toán cho $C_{27}H_{22}ClFN_2O_5S$: 540,0922; nhận thấy 541,0987 (M+H). Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được thu gom làm chất trong tiêu đề của ví dụ 471. HRMS được tính toán cho $C_{27}H_{22}ClFN_2O_5S$: 540,0922; nhận thấy 541,1009 (M+H).

Ví dụ 472 Axit (2R)-2-({(5R_a)-5-[3-cloro-4-metoxy-2-metyl-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

và

Ví dụ 473 Axit (2R)-2-({(5S_a)-5-[3-cloro-4-metoxy-2-metyl-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

418 mg etyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-methoxyphenyl)propanoat (Điều chế 4k) (0,80 mmol), 381 mg 1-[3-cloro-2-metoxy-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-4-metyl-piperazin (Điều chế 5j) (1,00 mmol), 58 mg $PdCl_2$ × dppf (0,08 mmol) và 391 mg Cs_2CO_3 (1,20 mmol) được hòa tan trong 10 mL dioxan và 2 mL nước và được làm nóng trong nitơ ở 110°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm các dung môi rửa giải, sau đó nó được thủy phân theo Quy trình chung (XIIIc). Chất đồng phân không đối quang rửa giải trước được thu gom làm chất trong tiêu đề của ví dụ 472. HRMS được tính toán cho $C_{32}H_{33}ClN_4O_5S$: 620,1860; nhận thấy 621,1929 (M+H). Chất đồng phân không đối

quang rửa giải sau được thu gom làm chất trong tiêu đề của ví dụ 473. HRMS được tính toán cho $C_{32}H_{33}ClN_4O_5S$: 620,1860; nhận thấy 621,1929 (M+H).

Ví dụ 474 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-{3-cloro-2,5-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

và

Ví dụ 475 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2,5-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIIb), hỗn hợp chất đồng phân không đối quang của etyl (2R)-2-[5-(3-cloro-4-hydroxy-2,5-dimetyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (Điều chế 18b) làm phenol và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 474 và ví dụ 475. Chất đồng phân không đối quang rửa giải trước đó được thu gom làm chất trong tiêu đề của ví dụ 474. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648,2173; nhận thấy 649,2252 (M+H). Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau đó được thu gom làm chất trong tiêu đề của ví dụ 475. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648,2173; nhận thấy 649,2251 (M+H).

Ví dụ 476 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-5-florua-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIIIb), etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-5-florua-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl) propanoat (Điều chế 18c) làm phenol và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol lam rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 476. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{34}ClFN_4O_5S$: 652,1922; nhận thấy 653,2005 (M+H).

Ví dụ 477 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-cloro-5-metoxy-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

57 mg etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-cloro-4-hydroxy-5-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (Điều chế 18a) (0,10 mmol), 29 mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0,20 mmol) và 100 mg PPh_3 (0,30 mmol) được giữ bất động, 1 mL toluen khan được cho thêm vào sau 52 mg 3-(dimetylcacbamoylimino)-1,1-dimetyl-ure (0,30 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, hỗn hợp này được lọc, phần dịch lọc được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải. Chất trung gian thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIIIc) để sinh ra chất trong tiêu đề của ví dụ 477. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{37}ClN_4O_6S$: 664,2122; nhận thấy 665,2200 (M+H).

Ví dụ 478 Axit (2R)-2-{[($5R_a$)-5-{3-cloro-4-[3-(dimetylamino)propyl]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic
và
Ví dụ 479 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-cloro-4-[3-(dimetylamino)propyl]-2-metylphenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

522 mg etyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (Điều chế 4k) (1,00 mmol), 1,30 mmol 3-[2-cloro-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-N,N-dimetyl-propan-1-amin (Điều chế 5n), 71 mg AtaPhos (0,10 mmol) và 652 mg Cs_2CO_3 (2,00 mmol) được hòa tan trong 8 mL dioxan và 2 mL nước, và được làm nóng trong nitơ ở 100°C trong 15 phút trong lò vi song. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước muối và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc

trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải. Chất trung gian thu được được thủy phân theo Quy trình chung (XIIIc). Chất đồng phân không đối quang rửa giải trước đó được thu gom làm chất trong tiêu đề của ví dụ 478. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{32}ClN_3O_4S$: 577,1802; nhận thấy 578,1876 (M+H). Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau đó được thu gom làm chất trong tiêu đề của ví dụ 479. HRMS được tính toán cho $C_{31}H_{32}ClN_3O_4S$: 577,1802; nhận thấy 578,1881 (M+H).

Ví dụ 480 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (Điều chế 6l) được thủy phân theo Quy trình chung (XIIIc) để sinh ra chất trong tiêu đề của ví dụ 480. HRMS được tính toán cho $C_{26}H_{21}ClN_2O_5S$: 508,0860; nhận thấy 509,0940 (M+H).

Quy trình chung (XIVa)

Bước A:

1 đương lượng etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (Điều chế 8i), 2 đương lượng của rượu thích hợp và 2 đương lượng triphenyl photphin được hòa tan trong toluen tuyệt đối (0,2 M đối với phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH4HCO3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Ví dụ 481 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-etoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIVa) và etanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 481. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648,2173; nhận thấy 649,2249 (M+H).

Ví dụ 482 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-methoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIVa) và [2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metanol (Điều chế 9bp) làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 482. HRMS được tính toán cho $C_{44}H_{43}ClN_6O_6S$: 818,2653; nhận thấy 410,1394 (M+2H).

Ví dụ 483 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Bước A:

1,30 g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-

hydroxyphenyl)propanoat (Điều chế 8i) (2,0 mmol), 0,94 g (2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metanol (Điều chế 9aa) (6,0 mmol) và 1.57 g PPh_3 (6,0 mmol) được hòa tan trong 40 mL toluen khan, sau đó 1,38 g di-tert-butyl azodicacboxylat (6,0 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ. Nếu cần, việc bổ sung (2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metanol (Điều chế 9aa) (6,0 mmol), PPh_3 (6,0 mmol) và ditertbutyl azodicacboxylat (6,0 mmol) có thể lặp lại được. Khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào, các chất dễ bay hơi bị bay hơi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm các dung môi rửa giải, để thu được etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat. HRMS được tính toán cho $C_{40}H_{43}ClN_6O_5S_2$: 787,2498; nhận thấy 787,2464 (M+H).

Bước B:

0,572 g etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (0,44 mmol), 0,179 g Axit (3-metyl-4-pyridyl)boronic (1,31 mmol), 0,25 g đồng (I) thiophen-2-cacboxylat (1,31 mmol) và 51 mg $Pd(PPh_3)_4$ được hòa tan trong 5 mL THF khan được làm nóng trong nitơ ở 70 °C. Nếu cần, việc bổ sung các chất phản ứng được lặp lại. Khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào, các chất dễ bay hơi bị bay hơi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm các dung môi rửa giải.

Bước C:

Sản phẩm của Bước B được hòa tan trong 5 mL dioxan-nước 1:1 và 10 đương lượng $LiOH \times H_2O$ được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3

25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải tạo thành chất trong tiêu đề của ví dụ 483. HRMS được tính toán cho $C_{43}H_{42}ClN_7O_5S$: 803,2657; nhận thấy 402,6401 (M+2H).

Ví dụ 484 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyethyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIVa) và [2-(2-metoxyethyl)pyrimidin-4-yl]metanol (Điều chế 9bl) làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 484. HRMS được tính toán cho $C_{40}H_{43}ClN_6O_6S$: 770,2653; nhận thấy 386,1410 (M+2H).

Ví dụ 485 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIVa) và (2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl)metanol (Điều chế 9ar) làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 485. HRMS được tính toán cho $C_{41}H_{44}ClN_7O_6S$: 797,2762; nhận thấy 399,6446 (M+2H).

Ví dụ 486 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIVa) và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 486. HRMS được tính toán cho $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742,2340; nhận thấy 743,2424 (M+H).

Ví dụ 487 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIVa) và [2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metanol (Điều chế 9ai) làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 487. HRMS được tính toán cho $C_{39}H_{38}ClF_3N_6O_6S$: 810,2214; nhận thấy 811,2323 (M+H).

Ví dụ 488 Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIVa) và (1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (Điều chế 9dt) làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 488. HRMS được tính toán cho $C_{40}H_{45}ClN_6O_5S$: 756,2861; nhận thấy 379,1485 (M+2H).

Ví dụ 489 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIVa) và [1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (Điều chế 9du) làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 489. HRMS được tính toán cho $C_{38}H_{38}ClF_3N_6O_5S$: 782,2265; nhận thấy 783,2353 (M+H).

Ví dụ 490 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XIVa) và (1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (Điều chế 9dd) làm rượu thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 490. HRMS được tính toán cho $C_{40}H_{45}ClN_6O_5S$: 756,2861; nhận thấy 757,2953 (M+H).

Ví dụ 491 Axit (2S)-3-(1-benzofuran-4-yl)-2-{[(5R_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Bước A:

0,137 g etyl (2S)-3-(benzofuran-4-yl)-2-[(5R_a)5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (Điều chế 20b) (0,25 mmol), 0,072 g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0,5 mmol) và 0,166 g PPh_3 (0,5 mmol) được hòa tan trong 4 mL toluen khan và 0,115 g ditertbutyl azodicacboxylat (0,5 mmol) được cho thêm vào và nó được làm nóng ở 50°C. Nếu cần, việc bổ sung các chất phản ứng có thể được lặp lại. Khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào, các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong 10 mL dioxan-nước 1:1 và 0,200 g LiOH × H_2O (5,88 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế rửa giải để tạo thành chất trong tiêu đề của ví dụ 491. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{33}ClN_4O_5S$: 644,1860; nhận thấy 645,1934 (M+H).

Ví dụ 492 Axit (2R)-3-(1-benzofuran-4-yl)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Bước A:

0,137 g etyl (2R)-3-(benzofuran-4-yl)-2-[(5S_a)5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (Điều chế 20a) (0,25 mmol), 0,072 g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0,5 mmol) và 0,166 g PPh_3 (0,5 mmol) được hòa tan trong 4 mL toluen khan và 0,115 g ditertbutyl azodicacboxylat (0,5 mmol) được cho thêm vào và nó được làm nóng ở 50°C. Nếu cần, việc bổ sung

các chất phản ứng có thể được lặp lại. Khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào, các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong 10 mL dioxan-nước 1:1 và 0,200 g LiOH × H_2O (5,88 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải để tạo thành ví dụ 492. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{33}ClN_4O_5S$: 644,1860; nhận thấy 645,1935 (M+H).

Quy trình chung (XVa)

Bước A:

1 đương lượng metyl (2R)-2-[6-brom-(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 22), 2,5 đương lượng của este boronicthích hợp hoặc Axit boronic và 2,5 đương lượng Cs_2CO_3 được hòa tan trong THF-nước (4:1) (12,5 ml/mmol của Điều chế 22), sau đó 0,1 đương lượng $Pd(dppf)Cl_2$ được cho thêm vào. Hỗn hợp này đã được làm nóng trong nitơ ở 110°C trong lò vi song cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl acetat làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

1 đương lượng của sản phẩm của Bước A, 2 đương lượng 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol và 2 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluen khan (5 mL/mmol của sản

phẩm của Bước A), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm các dung môi rửa giải.

Bước C:

Sản phẩm của Bước B được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol sản phẩm của Bước B) và 10 đương lượng $LiOH \times H_2O$ được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Quy trình chung (XVb)

Bước A:

1 đương lượng chất dẫn xuất phenol, 2 đương lượng 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol và 2 đương lượng triphenyl photphin được hòa tan trong toluen khan (5 mL/mmol của phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicacboxylat được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol sản phẩm của Bước A) và 10 đương lượng $LiOH \times H_2O$ được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng

DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải.

Ví dụ 493 Axit (2R)-2-[(6-[(1Z)-but-1-en-1-yl]-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Bước A:

8,45 g 4-cloro-5,6-diiot-thieno[2,3-d]pyrimidine (Điều chế 1b) (20 mmol), 5,41 g metyl (2R)-2-hydroxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 3ag) (30 mmol) và 13,03 g Cs_2CO_3 (40 mmol) được đặt trong bình. 20 mL DMSO được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Nó được pha loãng bằng nước, pH được đặt tới 5 bằng HCl 2M, và sau đó nó được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi, và được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm các dung môi rửa giải để thu được metyl (2R)-2-(5,6-diiotthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.49 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 5.78 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H).

Bước B:

230 mg metyl (2R)-2-(5,6-diiotthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat (0,4 mmol), 14 mg Pd(PPh_3)2Cl (0,02 mmol) và 4 mg CuI (0,02 mmol) được hòa tan trong 3 mL DIPA, sau đó but-1-yne được tạo bọt thông qua hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được khuấy ở 30°C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất quy đổi và được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm các dung môi rửa giải để thu được metyl (2R)-2-(6-but-1-ynyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,52 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49-3.35 (m, 2H), 2,54 (q, 2H), 1.31 (t, 3H).

Bước C:

189 mg metyl (2R)-2-(6-but-1-ynyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat (0,383 mmol) và 155 mg 2-cloro-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (Điều chế 5a) (0,6 mmol) được hòa tan trong 3 mL 2-metyl-tetrahydrofuran, 600 µL tetrabutyl amoni hydroxyt (1M trong nước, 0,6 mmol) được cho thêm vào. Sau đó 27 mg AtaPhos (0,038 mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm nóng trong nitơ ở 110°C trong lò vi sóng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometane và nước muối, pH được đặt tới 5 bằng HCl 2M, và được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc trong áp suất quy đổi. Phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm các dung môi rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau đó được thu gom làm metyl (2R)-2-[6-but-1-ynyl-($5S_a$)-5-(2-cloro-4-hydroxy-3-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat. MS: (M+H) = 507.0.

Bước D:

50 mg methyl (2R)-2-[6-but-1-ynyl-($5S_a$)-5-(2-cloro-4-hydroxy-3-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (0,1 mmol) và 2 mg Pd/$BaCO_3$ (5 m/m%) (0,001 mmol) được hòa tan trong 10 mL metanol. Sau đó 2,5 mL H_2 được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH4HCO3 25mM và MeCN để thu được metyl (2R)-2-[6-[(1Z)-but-1-enyl]-($5S_a$)-5-(2-cloro-4-hydroxy-3-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,35 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,31 (dt, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,44 (dd, 1H), 3.56 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,16 (g, 2H), 2,00 (s, 3H), 0,96 (t, 3H). HRMS: (M+H) = 509,1324.

Bước E:

20 mg metyl (2R)-2-[6-[(1Z)-but-1-enyl]-(5S_a)-5-(2-cloro-4-hydroxy-3-metyl-phenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (0,039 mmol), 12 mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0,08 mmol) và 26 mg triphenyl photphin (0,08 mmol) được hòa tan trong 3 mL toluen khan, sau đó 18 mg ditertbutyl azodicacboxylat (0,08 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm các dung môi rửa giải.

Bước F:

Sản phẩm của Bước E được hòa tan trong 1 mL dioxan-nước (1:1) và 17 mg LiOH × H_2O (0,4 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi, và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải để thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 493. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{37}ClN_4O_4S$: 620,2224; nhận thấy (M+H).

Ví dụ 494 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2-metylprop-1-en-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 494. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{37}ClN_4O_4S$: 620,2224; nhận thấy 621,2287 (M+H).

Ví dụ 495 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-metylthiophen-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-metyl-2-thienyl)-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 495. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662,1788; nhận thấy 663,1884 (M+H).

Ví dụ 496 Axit (2R)-2-{[6-(1-benzofuran-2-yl)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 2-(benzofuran-2-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 496. HRMS được tính toán cho $C_{37}H_{35}ClN_4O_5S$: 682,2017; nhận thấy 683,2084 (M+H).

Ví dụ 497 Axit (2R)-2-{[6-(1-benzothiophen-2-yl)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 2-(benzothiophen-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 497. HRMS được tính toán cho $C_{37}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 698,1788; nhận thấy 699,1879 (M+H).

Ví dụ 498 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-floruaphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 2-(4-floruaphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 498. HRMS được tính toán cho $C_{35}H_{34}ClFN_4O_4S$: 660,1973; nhận thấy 661,2042 (M+H)

Ví dụ 499 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-metylfuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metyl-2-furyl)-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 499. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S$: 646,2017; nhận thấy 647,2091 (M+H).

Ví dụ 500 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-metylthiophen-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 4,4,5,5-tetramethyl-2-(5-metyl-2-thienyl)-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 500. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662,1788; nhận thấy 663,1874 (M+H).

Ví dụ 501 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-clorothiophen-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và Axit (5-cloro-2-thienyl)boronic làm Axit boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 501. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{32}Cl_2N_4O_4S_2$: 682,1242; nhận thấy 683,1308 (M+H).

Ví dụ 502 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 502. HRMS được tính toán cho $C_{35}H_{35}ClN_4O_4S$: 642,2068; nhận thấy 643,2135 (M+H).

Ví dụ 503 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 1-metyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrol làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 503. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{36}ClN_5O_4S$: 645,2177; nhận thấy 646,2222 (M+H).

Ví dụ 504 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 2-(2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 504. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{33}ClN_4O_5S$: 632,186; nhận thấy 633,1939 (M+H).

Ví dụ 505 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(thiophen-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và Axit 2-thienylboronic làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 505. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{33}ClN_4O_4S_2$: 648,1632; nhận thấy 649,172 (M+H).

Ví dụ 506 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm este boronic, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 506. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{35}ClN_6O_4S$: 646,2129; nhận thấy 647,2195 (M+H)

Ví dụ 507 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(pyridin-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin làm este boronic, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 507. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{34}ClN_5O_4S$: 643,202; nhận thấy 644,2089 (M+H).

Ví dụ 508 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm este boronic, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 508. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{35}ClN_6O_4S$: 646,2129; nhận thấy 647,222 (M+H).

Ví dụ 509 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(furan-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 2-(3-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 509. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{33}ClN_4O_5S$: 632,186; nhận thấy 633,196 (M+H).

Ví dụ 510 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 510. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{33}ClN_4O_4S_2$: 648,1632; nhận thấy 649,1711 (M+H).

Ví dụ 511 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2-metylthiophen-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metyl-3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 511. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662,1788; nhận thấy 663,1864 (M+H).

Ví dụ 512 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(1,3-thiazol-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-thiazol làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 512. HRMS được tính toán cho $C_{32}H_{32}ClN_5O_4S_2$: 649,1584; nhận thấy 650,1654 (M+H).

Ví dụ 513 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề ví dụ 513. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{35}ClN_6O_4S$: 646,2129; nhận thấy 647,2199 (M+H).

Ví dụ 514 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-metylthiophen-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Bước A:

531 mg 4-brom-2-metyl-thiophen (3,0 mmol), 813 mg 2-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan (3,6 mmol) và 883 mg KOAc (9,0

mmol) được hòa tan trong 15 mL 1,4-dioxan, sau đó 219 mg $Pd(dppf)Cl_2$ (0,3 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được làm nóng trong nitơ ở 120°C trong lò vi sóng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm các dung môi rửa giải để thu được 5,5-dimetyl-2-(5-metyl-3-thienyl)-1,3,2-dioxaborinan. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.59 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,73 (s, 4H), 2.49 (d, 3H), 1.02 (s, 6H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 5,5-dimetyl-2-(5-metyl-3-thienyl)-1,3,2-dioxaborinan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 514. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662,1788; nhận thấy 663,1884 (M+H).

Ví dụ 515 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-thiazol làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 515. HRMS được tính toán cho $C_{33}H_{34}ClN_5O_4S_2$: 663,1741; nhận thấy 664,1823 (M+H).

Ví dụ 516 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-metylthiophen-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-metyl-3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 516. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662,1788; nhận thấy 663,1863 (M+H).

Ví dụ 517 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-metylthiophen-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Sử dụng quy trình chung (XVa) và 4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-metyl-2-thienyl)-1,3,2-dioxaborolan làm este boronic thích hợp, thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 517. HRMS được tính toán cho $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662,1788; nhận thấy 663,1882 (M+H).

Ví dụ 518 Axit (2R)-2-[(6-brom-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Bước A:

180 mg metyl (2R)-2-[6-brom-(5S_a)-5-(3-cloro-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 22) (0,335 mmol), 96 mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0,672 mmol) và 177 mg PPh_3 (0,672 mmol) được hòa tan trong 6 mL toluene khan, sau đó 145 mg ditertbutyl azodicacboxylat (0,672 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm các dung môi rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong 5 ml metanol và 50 mg NaOH (1,25 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi, và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải để thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 518. HRMS được tính toán cho $C_{29}H_{30}BrClN_4O_4S$: 644,086; nhận thấy 645,0942 (M+H).

Ví dụ 519 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Bước A:

8,45 g 4-cloro-5,6-diiot-thieno[2,3-d]pyrimidin (Điều chế 1b) (20 mmol), 5,41 g metyl (2R)-2-hydroxy-3-phenyl-propanoat (Điều chế 3ag) (30 mmol) and 13,03 g Cs_2CO_3 (40 mmol) được đặt trong bình. 20 mL DMSO được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, pH được đặt tới 5 bằng HCl 2M, và sau đó nó được chiết bằng diclorometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi, và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm các dung môi rửa giải để đạt được metyl (2R)-2-(5,6-diiotthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,49 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50-3,35 (m, 2H).

Bước B:

1,132 g metyl (2R)-2-(5,6-diiotthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat (2 mmol), 70 mg $Pd(PPh_3)_2Cl$ (0,1 mmol) và 38 mg CuI (0,2 mmol) được hòa tan trong 10 mL DIPA, sau đó propyn được tạo bọt thông qua hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được khuấy ở 45°C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Nó được cô đặc trong áp suất quy đổi và được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm các dung môi rửa giải để thu được metyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat. MS: (M+H) = 479,0.

Bước C:

469 mg metyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat (0,98 mmol) và 537 mg 2-cloro-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (Điều chế 5a) (2,0 mmol) được hòa tan trong 10 mL 1,4-

dioxan, sau đó 815 mg Cs_2CO_3 (2,5 mmol) được hòa tan trong 2 mL nước được bổ sung sau đó bằng 71 mg AtaPhos (0,1 mmol) và hỗn hợp này được làm nóng trong nitơ ở 110°C trong lò vi sóng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau khi pha loãng bằng diclorometan và nước muối, pH được đặt tới 5 bằng HCl 2M và pha lỏng được chiết bằng diclorometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm các dung môi rửa giải. Việc tách rửa chất đồng phân không đối quang sau đó được thu gom thành metyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(2-cloro-4-hydroxy-3-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat. MS: (M+H) = 493,0.

Bước D:

360 mg metyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(2-cloro-4-hydroxy-3-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (0,73 mmol), 211 mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (1,46 mmol) và 487 mg triphenyl photphin (1,46 mmol) được hòa tan trong 5 mL toluen khan, sau đó 336 mg ditertbutyl azodicacboxylat (1,46 mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Các chất dễ bay hơi bị bay hơi trong áp suất quy đổi và chất trung gian nguyên liệu được lọc sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm các dung môi rửa giải.

Bước E:

Sản phẩm của Bước D được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10 mL/mmol) và 10 đương lượng $LiOH \times H_2O$ được cho thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển đổi nào. Sau đó, nó được pha loãng bằng nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô đặc trong áp suất quy đổi, và phần còn lại được lọc sạch bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm các dung môi rửa giải để thu được chất trong tiêu đề của ví dụ 519. HRMS được tính toán cho $C_{32}H_{33}ClN_4O_4S$: 604,1911; nhận thấy 605,2 (M+H).

Ví dụ 520 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(xyclopropylethynyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Bước A:

1.132g metyl (2R)-2-(5,6-diiotthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-phenyl-propanoat (từ Bước A của ví dụ 519, 2mmol), 152mg ethynylxyclopropan (2.3mmol), 70mg $Pd(PPh_3)_2Cl$ (0.1mmol) và 38mg CuI (0.2mmol) được hòa tan trong 4mL DIPA và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 40°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải để thu được metyl (2R)-2-[6-(2-xyclopropylethynyl)-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat. MS: (M+H) = 505.0.

Bước B:

968mg metyl (2R)-2-[6-(2-xyclopropylethynyl)-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (1.92mmol) và 670mg 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (2.5mmol) được hòa tan trong 8mL 2-metyl-tetrahydrofuran và 2.5mL tetrabutylammoni hydroxyt (1M trong nước, 2.5mmol) được bổ sung, sau đó là 68mg AtaPhos (0.096mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối, độ pH được đưa đến 5 bằng HCl 2M và pha nước được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(2-clo-4-hydroxy-3-metyl-phenyl)-6-(2-xyclopropylethynyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat. MS: (M+H) = 519.0.

Bước C:

156mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(2-clo-4-hydroxy-3-metyl-phenyl)-6-(2-xyclopropylethynyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (0.3mmol), 87mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0.6mmol) và 158mg triphenyl phosphin (0.6mmol) được hòa tan trong 3mL toluen khô, sau đó 138mg ditertbutyl azodicarboxylat (0.6mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước D:

Sản phẩm của Bước C được hòa tan trong 5mL metanol và 200mg LiOH × H_2O (4.76mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 520. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S$: 630.2068; thực nghiệm 631.2096 (M+H)

Ví dụ 521 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-xyanothieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Bước A:

935mg [2-clo-4-(4-clothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan (sản phẩm điều chế 23a) (2.0mmol) được hòa tan trong 20mL THF khô sau đó được làm lạnh đến -78°C dưới không khí argon. Bổ sung 1.2mL lithi diisopropylamit (2.4mmol, 2 M trong THF, EtPh, hexan) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó 471mg p-tolylsulfonylformonitril (2.6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy khô trên

Mg_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải để thu được 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carbonitril.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.16 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.42-1.30 (m, 3H), 1.10 (dd, 18H).

Bước B:

380mg 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)thieno[2,3-d] pyrimidin-6-carbonitril (0.77mmol) được hòa tan trong 7mL ^{i}PrOH, 166mg metyl (2R)-2-hydroxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 3ag) (0.92mmol) và 753mg Cs_2CO_3 (2.31mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước, độ pH của hỗn hợp được đưa đến 4 bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải.

Bước C:

Sản phẩm ở Bước B được hòa tan trong 10mL THF, 0.8mL TBAF (1M trong THF) (0.8mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là metyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-xyano-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat. MS: (M+H) = 480.0.

Bước D:

Sử dụng quy trình chung (XVb) và metyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-xyano-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat làm phenol

thích hợp, thu được ví dụ 521. HRMS được tính toán đối với $C_{30}H_{30}ClN_5O_4S$: 591.1707; thực nghiệm 592.1786 (M+H)

Ví dụ 522 Axit (2R)-2-[(6-acetyl-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-phenylpropanoic

Bước A:

935mg [2-clo-4-(4-clothieno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-metyl-phenoxy]-triisopropyl-silan (sản phẩm điều chế 23a) (2.0mmol) được hòa tan trong 20mL THF khô sau đó được làm lạnh đến -78°C dưới không khí argon. 1.2mL lithi diisopropylamit (2.4mmol, 2M trong THF, EtPh, hexan) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó 265mg axetic anhydrit (2.6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Bổ sung NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 1-[4-clo-5-(3-clo-2-metyl-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]etanon. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.94 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.44-1.32 (m, 3H), 1.17 (d, 18H).

Bước B:

278mg 1-[4-clo-5-(3-clo-2-metyl-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]etanon (0.55mmol) được hòa tan trong 5mL ^iPrOH, 118mg metyl (2R)-2-hydroxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 3ag) (0.65mmol) và 538mg Cs_2CO_3 (1.65mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước, độ pH của hỗn hợp được đưa đến 4 bằng HCl 2M, và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải.

Bước C:

Sản phẩm ở Bước B được hòa tan trong 10mL THF, 6mL TBAF (1M trong THF) (0.6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là metyl (2R)-2-[6-axetyl-(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10.44 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.46 (dd, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.07 (d, 3H), 0.91 (d, 3H). HRMS: (M+H) = 525.1244

Bước D:

Sử dụng quy trình chung (XVb) và metyl (2R)-2-[6-acetyl-(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat làm phenol thích hợp, thu được ví dụ 522. HRMS được tính toán đối với $C_{31}H_{33}ClN_4O_5S$: 608.186; thực nghiệm 609.194 (M+H)

Quy trình chung (XVI)

Bước A:

2.5 eq. axit boronic thích hợp được hòa tan trong dry dioxan (5mL/mmol sản phẩm điều chế 25), sau đó 2.5 eq pinacol và Amberlyst khô có tính chất axit (100mg/mmol axit boronic) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó hỗn hợp được lọc (nếu este boronic thích hợp là sẵn có, sau đó nó được hòa tan trong dioxan (5mL /mmol sản phẩm điều chế 25) và dung dịch này được sử dụng thay cho nước lọc). 1 eq. etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 25), 0.1 eq. $PdCl_2$ × dppf, 2.5 eq. Cs_2CO_3 và nước (2.5mL/mmol) được bổ sung vào nước lọc và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong bình phản ứng lò vi sóng

cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

1 eq. Sản phẩm của Bước A, 2 eq. of 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol và 2 eq. PPh_3 được hòa tan trong toluen khô (0.2 M trong sản phẩm ở Bước A), sau đó 2 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước C:

Sản phẩm của Bước B được hòa tan trong dioxan-nước (1:1, 10mL/mmol) và 10 eq. $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 523 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3,4,5-triflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflophenyl)-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 523. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{34}ClF_3N_4O_5S$: 726.1891; thực nghiệm 727.1963 (M+H).

Ví dụ 524 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3,4-diflo-5-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3,4-diflo-5-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolane làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 524. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{37}ClF_2N_4O_6S$: 738.2090; thực nghiệm 739.2158 (M+H).

Ví dụ 525 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2,3,4,5-tetraflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2,3,4,5-tetraflophenyl)-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 525. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{33}ClF_4N_4O_5S$: 744.1796; thực nghiệm 745.1873 (M+H).

Ví dụ 526 Axit (2R)-2-{[6-(3-clo-5-flophenyl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3-clo-5-flo-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 526. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}Cl_2FN_4O_5S$: 724.1689; thực nghiệm 725.1766 (M+H).

Ví dụ 527 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3,5-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3,5-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 527. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708.1985; thực nghiệm 709.2054 (M+H).

Ví dụ 528 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-flo-5-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3-flo-5-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 528. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{38}ClFN_4O_6S$: 720.2185; thực nghiệm 721.2259 (M+H).

Ví dụ 529 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-metylfuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-metyl-2-furyl)-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 529. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676.2122; thực nghiệm 677.2239 (M+H).

Ví dụ 530 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(thieno[3,2-b]thiophen-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

982mg thieno[3,2-b]thiophen (7.0mmol) được hòa tan trong 40mL THF khô và được làm lạnh đến -78°C dưới không khí argon. 11.2mL ^{n}BuLi (7.0mmol, 1.6 M trong hexan) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó 1.6mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (7.7mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, sau đó được chiết bằng THF, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4,4,5,5-tetrametyl-2-thieno[3,2-b]thiophen-2-yl-

1,3,2-dioxaborolan. MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 120 (19), 165 (25), 166 (100), 167 (44), 180 (17), 206 (22), 223 (60), 266 (68, [M^+]).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-thieno[3,2-b]thiophen-2-yl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 530. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}ClN_4O_5S_3$: 734.1458; thực nghiệm 735.1553 (M+H).

Ví dụ 531 Axit (2R)-2-[($5S_a$)-(5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 531. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{35}ClF_4N_4O_5S$: 758.1953; thực nghiệm 759.2031 (M+H).

Ví dụ 532 Axit (2R)-2-{[6-(3-clo-4-flophenyl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3-clo-4-flo-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 532. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}Cl_2FN_4O_5S$: 724.1689; thực nghiệm 725.1761 (M+H).

Ví dụ 533 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3,4-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 533. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708.1985; thực nghiệm 709.2055 (M+H).

Ví dụ 534 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flo-3-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 534. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{36}ClFN_4O_6S$: 706.2028; thực nghiệm 707.2087 (M+H).

Ví dụ 535 Axit (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-flo-3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-[4-flo-3-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 535. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClF_4N_4O_6S$: 788.2058; thực nghiệm 789.2125 (M+H).

Ví dụ 536 Axit (2R)-2-{[6-(3-clo-2,4-diflophenyl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 536. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{34}Cl_2F_2N_4O_5S$: 742.1595; thực nghiệm 743.1645 (M+H).

Ví dụ 537 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2,3,4-triflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2,3,4-triflophenyl)-1,3,2-dioxaborolane làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 537. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{34}ClF_3N_4O_5S$: 726.1891; thực nghiệm 727.1963 (M+H).

Ví dụ 538 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-metylphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(p-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 538. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{39}ClN_4O_5S$: 686.2330; thực nghiệm 687.2405 (M+H).

Ví dụ 539 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-clophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(4-clophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 539. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_5S$: 706.1783; thực nghiệm 707.1865 (M+H).

Ví dụ 540 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(2,4-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 540. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708.1985; thực nghiệm 709.2055 (M+H).

Ví dụ 541 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-metylfuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metyl-2-furyl)-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 541. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676.2122; thực nghiệm 677.2198 (M+H).

Ví dụ 542 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[5-(dimetoxymetyl)furan-2-yl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng Bước A và Bước B của quy trình chung (XVI) và axit (5-trongmyl-2-furyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp thu được etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-trongmyl-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl] oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat. Hợp chất này được hòa tan trong metanol-nước (9:1) chứa 5 m/m% NaOH (10 eq.) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước và độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 542. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{41}ClN_4O_8S$: 736.2334; thực nghiệm 737.2416 (M+H).

Ví dụ 543 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-etylfuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(5-etyl-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 543. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{39}ClN_4O_6S$: 690.2279; thực nghiệm 691.2343 (M+H).

Ví dụ 544 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-metoxyfuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(5-metoxy-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 544. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{37}ClN_4O_7S$: 692.2071; thực nghiệm 693.2122 (M+H).

Ví dụ 545 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-nitrophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 545. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{36}ClN_5O_7S$: 717.2024; thực nghiệm 718.2101 (M+H).

Ví dụ 546 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-metylphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(m-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 546. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{39}ClN_4O_5S$: 686.2330; thực nghiệm 687.2401 (M+H).

Ví dụ 547 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-ethynylphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và trimetyl-[2-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethynyl]silan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được

ví dụ 547. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClN_4O_5S$: 696.2173; thực nghiệm 697.2234 (M+H).

Ví dụ 548 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-xyanophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 548. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{36}ClN_5O_5S$: 697.2126; thực nghiệm 698.2188 (M+H).

Ví dụ 549 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[3-(triflometyl)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-[3-(triflometyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 549. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{36}ClF_3N_4O_5S$: 740.2047; thực nghiệm 741.2125 (M+H).

Ví dụ 550 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-clophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3-clophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 550. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_5S$: 706.1783; thực nghiệm 707.1860 (M+H).

Ví dụ 551 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 551. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{36}ClFN_4O_5S$: 690.2079; thực nghiệm 691.2152 (M+H).

Ví dụ 552 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[3-(dimetylamino)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và N,N-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 552. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{42}ClN_5O_5S$: 715.2595; thực nghiệm 716.2681 (M+H).

Ví dụ 553 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 553. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{37}ClN_4O_6S$: 688.2122; thực nghiệm 689.2204 (M+H).

Ví dụ 554 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3-metoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 554. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{39}ClN_4O_6S$: 702.2279; thực nghiệm 703.2358 (M+H).

Ví dụ 555 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[3-(triflometoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-[3-(triflometoxy)phenyl]-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 555. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{36}ClF_3N_4O_6S$: 756.1996; thực nghiệm 757.2067 (M+H).

Ví dụ 556 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[3-(4-flophenoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-[3-(4-flophenoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 556. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{40}ClFN_4O_6S$: 782.2341; thực nghiệm 783.2412 (M+H).

Ví dụ 557 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-etoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3-etoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 557. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{41}ClN_4O_6S$: 716.2435; thực nghiệm 717.2505 (M+H).

Ví dụ 558 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[3-(metylsulfanyl)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-metylsulfanylphenyl)-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 558. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{39}ClN_4O_5S_2$: 718.2050; thực nghiệm 719.2113 (M+H).

Ví dụ 559 Axit (2R)-2-{[6-(3-clo-2-flophenyl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(3-clo-2-flo-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 559. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}Cl_2FN_4O_5S$: 724.1689; thực nghiệm 725.1765 (M+H).

Ví dụ 560 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(2,3-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 560. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708.1985; thực nghiệm 709.2052 (M+H).

Ví dụ 561 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2-flo-3-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(2-flo-3-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 561. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{38}ClFN_4O_6S$: 720.2185; thực nghiệm 721.2281 (M+H).

Ví dụ 562 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[2-flo-3-(triflometoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-[2-flo-3-(triflometoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ

562. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{35}ClF_4N_4O_6S$: 774.1902; thực nghiệm 775.1974 (M+H).

Ví dụ 563 Axit (2R)-2-{[6-(1-benzofuran-4-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(benzofuran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 563. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClN_4O_6S$: 712.2122; thực nghiệm 713.2193 (M+H).

Ví dụ 564 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 564. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{37}ClN_4O_5S$: 672.2173; thực nghiệm 673.2258 (M+H).

Ví dụ 565 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2-clophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(2-clophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 565. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_5S$: 706.1783; thực nghiệm 707.1860 (M+H).

Ví dụ 566 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 566. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{36}ClFN_4O_5S$: 690.2079; thực nghiệm 691.2169 (M+H).

Ví dụ 567 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(pyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 567. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{36}ClN_5O_5S$: 673.2126; thực nghiệm 674.2205 (M+H).

Ví dụ 568 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 568. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S_2$: 678.1737; thực nghiệm 679.1808 (M+H).

Ví dụ 569 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(1,3-oxazol-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-oxazol làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 569. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{34}ClN_5O_6S$: 663.1918; thực nghiệm 664.1997 (M+H).

Ví dụ 570 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-clothiophen-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 2-(5-clo-3-thienyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 570. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}Cl_2N_4O_5S_2$: 712.1348; thực nghiệm 713.1423 (M+H).

Ví dụ 571 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(thieno[3,2-b]thiophen-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

782mg 3-bromthieno[3,2-b]thiophen (3.6mmol), 3.626g 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (14mmol), 0.783g $PdCl_2$×dppf (1.07mmol) và 2.102g KOAc (21.4mmol) được hòa tan trong 4mL dioxan. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy dưới không khí argon cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua một miếng đệm xelit. Nước lọc được cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4,4,5,5-tetrametyl-2-thieno[3,2-b]thiophen-3-yl-1,3,2-dioxaborolan. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8.11 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 1.32 (s, 12H). HRMS được tính toán đối với $C_{12}H_{15}BO_2S_2$: 266.0607, thực nghiệm: 267.0682 (M+H).

Bước B:

Sử dụng quy trình chung (XVI) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-thieno[3,2-b]thiophen-3-yl-1,3,2-dioxaborolan làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 571. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}ClN_4O_5S_3$: 734.1458; thực nghiệm 735.1531 (M+H).

Ví dụ 572 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng Bước B và C của quy trình chung (XVI) và etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6l) làm dẫn xuất phenol, thu được ví dụ 572. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{35}ClN_4O_5S$: 634.2017; thực nghiệm 635.2082 (M+H).

Ví dụ 573 Axit (2R)-2-{[6-(but-1-yn-1-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

625mg etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 25) (1.0mmol), 35mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.05mmol) và 19mg CuI (0.1mmol) được hòa tan trong 4mL DIPA, sau đó but-1-yn được sục qua hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được khuấy ở 50°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[6-but-1-ynyl-($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat.

Bước B:

Sử dụng Bước B và C của quy trình chung (XVI) và etyl (2R)-2-[6-but-1-ynyl-($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat làm dẫn xuất phenol, thu được ví dụ 573. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648.2173; thực nghiệm 649.2251 (M+H).

Ví dụ 574 Axit (2R)-2-{[($5R_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(dimetylcarbamoyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

và

Ví dụ 575 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(dimetylcarbamoyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

2.195g 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl] thieno-[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 12) (5.02mmol) được hòa tan trong 50mL THF khô và sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C dưới không khí argon. 5.2mL lithi diisopropylamit (10.4mmol, 2 M in THF, EtPh, hexan) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó 5.00g đá khô được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng và được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được axit 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylic.

Bước B:

1.444g axit 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl] thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylic (3.0mmol), 444mg etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ad) (2.0mmol) và 987mg xesi carbonat (9.0mmol) được khuấy trong 30mL tertbutanol khô ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được axit 5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-4-{[(2R)-1-etoxy-3-(2-metoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl]oxy}thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylic.

Bước C:

669mg axit 5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-4-{[(2R)-1-etoxy-3-(2-metoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl]oxy}thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carboxylic (1.0mmol), 1mL dimetylamin (2mmol, 2M trong THF) và DIPA được hòa tan trong 5mL DCM khô, sau đó 520mg PyBOP (1.0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(dimetylcarbamoyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat.

Bước D:

Etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(dimetylcarbamoyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat được thủy phân theo Bước C của Quy trình chung (XVI). Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ 574. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{38}ClN_5O_6S$: 667.2231; thực nghiệm 668.2287 (M+H). Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 575. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{38}ClN_5O_6S$: 667.2231; thực nghiệm 668.2280 (M+H).

Ví dụ 576 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(1,1-difloetyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

4.22g 4-clo-5,6-diiot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1b) (10.0mmol) được hòa tan trong 160mL THF khô, sau đó được làm lạnh đến -78°C dưới không khí argon. 5mL etyl magie clorua (2M trong THF) (10.0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 10 phút. Sau đó 1.321g axetaldehyt (30.0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế

bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được 1-(4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)etanol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.89 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.15 (m, 1H), 1.44 (d, 3H).

Bước B:

2.1g 1-(4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)etanol (6.17mmol) được hòa tan trong 100mL diclometan, sau đó được làm lạnh đến 0°C dưới không khí argon. Sau đó 2.75g Dess-Martin periodinan (6.47mmol) được bổ sung và được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM làm dung dịch rửa giải để thu được 1-(4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)etanon. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.04 (s, 1H), 2.80 (s, 3H).

Bước C:

1.02g 1-(4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)etanon (3.01mmol) được hòa tan trong 25mL diclometan, sau đó 3.22g DAST (20.0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C dưới không khí argon cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan làm dung dịch rửa giải để thu được 4-clo-6-(1,1-difloetyl)-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.02 (s, 1H), 2.22 (t, 3H).

Bước D:

880mg 4-clo-6-(1,1-difloetyl)-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (2.44mmol), 821mg etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ad) (3.66mmol) và 1.59g Cs_2CO_3 (4.88mmol) được khuấy ở 50°C trong 2.5mL DMSO cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối, sau đó được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[6-(1,1-difloetyl)-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat. ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 5.69 (dd, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 2.20 (t, 3H), 1.09 (t, 3H).

Bước E:

920mg etyl (2R)-2-[6-(1,1-difloetyl)-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (1.68mmol) và 676mg 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (2.52mmol) được hòa tan trong 7mL 2-Me-THF, sau đó 2.52mL tetrabutylamoni hydroxit (2.52mmol, 1M trong nước) và 119mg AtaPhos (0.168mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm, và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(1,1-difloetyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.34 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.42 (dd, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.87 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.72 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).

Bước F:

100mg etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(1,1-difloetyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (0.178mmol), 51mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0.355mmol) và 534mg triphenyl phosphin (0.534mmol) được hòa tan trong 4mL toluen khô, sau đó 123mg ditertbutyl azodicarboxylat (0.534mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 45°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-

4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(1,1-difloetyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl) propanoat.

Bướcg:

Chất trung gian thu được trong Bước F được hòa tan trong 3mL metanol và 100mg LiOH × H_2O (2.38mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 576. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 660.1985; thực nghiệm 661.2059 (M+H).

Ví dụ 577 Axit (2R)-2-{[6-(5-bromfuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

1.326g axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic (Ví dụ 209) (2mmol) được hòa tan trong 20mL cloroform, sau đó 534mg NBS (3mmol) được bổ sung. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước và độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 577. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{34}BrClN_4O_6S$: 740.1071; thực nghiệm 741.1165 (M+H).

Ví dụ 578 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-ethynylfuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

52mg axit (2R)-2-{[6-(5-bromfuran-2-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic (Ví dụ 577) (0.07mmol), 96mg butyl-dimetyl-[2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethynyl]silan (0.36mmol), 120mg Cs_2CO_3 (0.36mmol) và 6mg $PdCl_2$ × dppf (0.008mmol) được hòa tan trong a Hỗn hợp of 0.80mL dioxan và 0.20mL nước. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Phản ứng được dập tắt ở nhiệt độ phòng bằng nước và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 0.50mL THF, sau đó 50µL TBAF (1M trong THF) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 578. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}ClN_4O_6S$: 686.1966; thực nghiệm 687.2039 (M+H).

Ví dụ 579 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-xyanofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

250mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 25) (0.40mmol), 315mg PPh_3 (1.20mmol), 276mg ditertbutyl azodicarboxylat (1.20mmol) và 173mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (1.20mmol) được hòa tan trong 10mL toluen khô và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và sản

phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải. Sản phẩm thu được được thủy phân trong 3mL metanol-nước (9:1) chứa NaOH (5m/m%) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với nước, độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2M, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng HPLC điều chế pha đảo thu được axit (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoic.

Bước B:

72mg axit (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoic (0.10mmol), 66mg 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)furan-2-carbonitril (0.30mmol), 18mg AtaPhos (0.025mmol) và 98mg Cs_2CO_3 (0.30mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa 0.75mL THF và 0.25mL nước và được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng thô được pha loãng với nước và độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2N. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 579. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{34}ClN_5O_6S$: 687.1918; thực nghiệm 688.2001 (M+H).

Ví dụ 580 Axit (2R)-2-[(($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[5-(metoxycarbonoimidoyl)furan-2-yl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

222mg axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-xyanofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic (Ví dụ 579) (0.032mmol) được thủy phân trong 3mL metanol-nước (9:1) chứa NaOH (5m/m%) ở nhiệt độ phòng. Sau khi làm bay hơi các chất dễ bay hơi dưới

áp suất giảm, hỗn hợp nhiều thành phần được tinh chế sử dụng sắc ký pha đảo với dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải thu được ví dụ 580 là một trong các sản phẩm. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{38}ClN_5O_7S$: 719.2180; thực nghiệm 360.6152 (M+2H).

Ví dụ 581 Axit (2R)-2-{[6-(5-carbamoylfuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sự thủy phân của axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-xyanofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic (Ví dụ 579) được thực hiện như mô tả trong ví dụ 580. ví dụ 581 thu được là một trong các sản phẩm của hỗn hợp nhiều thành phần, sau đó tách bằng sắc ký pha đảo với dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{36}ClN_5O_7S$: 705.2024; thực nghiệm 706.2105 (M+H)

Ví dụ 582 Axit (2R)-2-[(($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[5-(dimetylcarbamoyl)furan-2-yl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

984mg 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl] thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 12) (2.25mmol) được hòa tan trong 20mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C. 2.25mL LDA (2M trong THF, 4.5mmol) được bổ sung ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này, sau đó 9mL clo(trimetyl)stanan (1M trong THF, 9mmol) được bổ sung và được khuấy trong 20 phút ở -78°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng dietyl ete. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 60mL EtOAc và sau đó bổ sung 40mL dung dịch nước NaF bão

hòa, hỗn hợp được khuấy qua đêm và được lọc. Pha nước được chiết bằng EtOAc và pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được [4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-trimetyl-stanan. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8.90 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.22 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.57 (br s, 4H), 2.41 (br s, 4H), 2.21 (br s, 3H), 1.97 (s, 3H), 0.14 (s, 9H). HRMS được tính toán đối với $C_{23}H_{30}Cl_2N_4OSSn$: 600.0539; thực nghiệm 601.0584 (M+H).

Bước B:

1.91g axit 5-bromfuran-2-carboxylic (10mmol), 10mL dimetylamin (2M trong THF, 20mmol), 5.42g PyBOP (10.4mmol) và 3.5mL DIPA (20mmol) được hòa tan trong 20mL DCM khô và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. DCM được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 5-brom-N,N-dimetyl-furan-2-carboxamit. MS: $(M+H)^+ = 218.2$.

Bước C:

400mg [4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl] thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-trimetyl-stanan (sản phẩm của Bước A) (0.6mmol), 291mg 5-brom-N,N-dimetyl-furan-2-carboxamit (sản phẩm của Bước B) (1.3mmol), 12mg $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (0.03mmol), 13mg CuI (0.06mmol) và 20mg Ph_3As (0.06mmol) được hòa tan trong 1mL NMP và được khuấy ở 100°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước NaF bão hòa. Pha nước được chiết bằng EtOAc và pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được 5-[4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-N,N-dimetyl-furan-2-carboxamit. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8.97 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.13 (br s, 3H), 2.97 (br s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.57 (br s, 4H), 2.35 (br s, 4H), 2.17 (s, 3H),

2.06 (s, 3H). HRMS được tính toán đối với $C_{27}H_{29}Cl_2N_5O_3S$: 573.1368; thực nghiệm 574.1463 (M+H).

Bước D:

0.255g 5-[4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl] thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]-N,N-dimetyl-furan-2-carboxamit (0.4mmol), 0.134g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ad) (0.6mmol) và 0.391g Cs_2CO_3 (1.2mmol) được nạp vào bình 100mL. 35mL propan-2-ol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. 1mL nước và 0.336g $LiOH \times H_2O$ (8mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Phản ứng được pha loãng với nước; độ pH được điều chỉnh đến khoảng 4-5 sử dụng HCl 2M và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 20mM và MeCN làm dung dịch rửa giải; chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 582. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{40}ClN_5O_7S$: 733.2337; thực nghiệm 734.2450 (M+H).

Ví dụ 583 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[5-(metoxycarbonyl)furan-2-yl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sự thủy phân axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-xyanofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic (Ví dụ 579) được thực hiện như được mô tả trong ví dụ 580. ví dụ 583 thu được là một trong các sản phẩm của hỗn hợp nhiều thành phần sau đó được tách bằng sắc ký pha đảo với dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{37}ClN_4O_8S$: 720.2021; thực nghiệm 721.2104 (M+H).

Ví dụ 584 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-ethenylfuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

27mg axit (2R)-2-{[6-(5-bromfuran-2-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic (Ví dụ 577) (0.036mmol), 28mg 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (0.18mmol), 23mg Cs_2CO_3 (0.072mmol) và 3mg AtaPhos (0.004mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa 0.40mL dioxan và 0.10mL nước. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt ở nhiệt độ phòng với nước và độ pH được đưa đến 5 sử dụng dung dịch HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, và pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 584. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{37}ClN_4O_6S$: 688.2122; thực nghiệm 689.2178 (M+H).

Ví dụ 585 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-xyclopropylfuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

283mg axit (2R)-2-{[6-(5-bromfuran-2-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic (Ví dụ 577) (0.38mmol), 0.70mL 2-xyclopropyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (3.8mmol), 0.62g Cs_2CO_3 (1.9mmol) và 29mg $PdCl_2$ × dppf (0.04mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa 4mL dioxan và 1mL nước. Hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Phản ứng được dập tắt ở nhiệt độ phòng bằng nước và độ pH được đưa đến 6 sử dụng dung dịch HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và

MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 585. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{39}ClN_4O_6S$: 702.2279; thực nghiệm 703.2337 (M+H).

Ví dụ 586 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-phenylfuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic

200mg axit (2R)-2-{[6-(5-bromfuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic (Ví dụ 577) (0.27mmol), 275mg 4,4,5,5-tetrametyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (1.35mmol), 440mg Cs_2CO_3 (1.35mmol) và 19mg AtaPhos (0.027mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa 3mL dioxan và 0.75mL nước. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong nitơ ở 70°C trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt ở nhiệt độ phòng bằng nước và độ pH được đưa đến 5 sử dụng dung dịch HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 586. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{39}ClN_4O_6S$: 738.2279; thực nghiệm 739.2358 (M+H).

Ví dụ 587 Axit (2R)-2-[(($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[3-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

500mg etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 25) (0.80mmol), 630mg PPh_3 (2.40mmol), 352mg ditertbutyl azodicarboxylat (2.40mmol) và 346mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (2.40mmol) được hòa tan trong 20mL toluen khô và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong không khí nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và

phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải thu được etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat.

Bước B:

445mg etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (0.59mmol), 264mg 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (1.20mmol), 106mg AtaPhos (0.15mmol) và 391mg Cs_2CO_3 (1.20mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa 4.5mL THF và 4.5mL nước. Hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng thô được pha loãng với nước và độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải thu được etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(3-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat.

Bước C:

72mg etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(3-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl) propanoat (0.10mmol), 80mg PPh_3 (0.30mmol), 70mg ditertbutyl azodicarboxylat (0.30mmol) và 33mg 4-pyridylmetanol (0.30mmol) được hòa tan trong 3mL toluen khô và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong nitơ ở 50°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải. Sản phẩm thu được được thủy phân trong 3mL metanol-nước (9:1) chứa NaOH (5m/m%) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với nước và độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách bổ sung HCl 2M. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy

khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 587. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{42}ClN_5O_6S$: 779.2544; thực nghiệm 390.6339 (M+2H).

Ví dụ 588 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình giống như được mô tả trong ví dụ 587 và thay thế 4-pyridylmetanol bằng 2-(morpholin-4-yl)etanol trong Bước C, thu được ví dụ 588. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{48}ClN_5O_7S$: 801.2963; thực nghiệm 401.6554 (M+2H).

Ví dụ 589 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[3-(2-metoxyetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình giống như được mô tả trong ví dụ 587 và thay thế 4-pyridylmetanol bằng 2-metoxyetanol trong Bước C, thu được ví dụ 589. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{43}ClN_4O_7S$: 746.2541; thực nghiệm 747.26 (M+H).

Ví dụ 590 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-((2S hoặc R)-tetrahydrofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic
và
Ví dụ 591 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-((2R hoặc S)-tetrahydrofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

Dung dịch chứa 565mg sản phẩm điều chế 6e (1.00mmol) trong 90mL EtOH 1298mg paladi hydroxit trên carbon (chất xúc tác Pearlman 20 wt. %) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được giội rửa bằng nitơ, và sau đó hỗn hợp được giội rửa bằng hydro và được khuấy trong không khí hydro (10 bar) ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc wua một miếng đệm Xelit và nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải thu được các chất đồng phân không đối quang etyl (2R)-2-[(5Sa)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-tetrahydrofuran-2-yl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) của chất đồng phân không đối quang được rửa giải sớm hơn: 10.26 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.18 (td, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6.32 (dd, 1H), 5.35 (dd, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.03-3.96 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.05 (t, 3H).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) của chất đồng phân không đối quang được rửa giải muộn hơn: 10.26 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6,77 (td, 1H), 6.46 (dd, 1H), 5.36 (dd, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.05-3.93 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.00 (t, 3H).

Bước B:

Sử dụng Bước B và Bước C của quy trình chung (XVI), bắt đầu từ chất đồng phân không đối quang được rửa giải sớm hơn trong Bước A thu được ví dụ 590. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{39}ClN_4O_6S$: 666.2279; thực nghiệm 667.2349 (M+H); Bắt đầu từ chất đồng phân không đối quang được rửa giải muộn hơn trong Bước A thu được ví dụ 591. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{39}ClN_4O_6S$: 666.2279; thực nghiệm 667.2315 (M+H).

Ví dụ 592 Axit (2R)-2-[((5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

649mg 4-clo-6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1d) (2.0mmol), 538mg etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ad) (2.4mmol) và 1.955g xesi carbonat (6.0mmol) được khuấy ở 70°C in 10mL dry tertbutanol cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó 10mL nước, 947mg 1-[2-[2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5b) (2.4mmol) và 141mg AtaPhos (0.2mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước C của quy trình chung (XVI); Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ 592. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$: 624.2173; thực nghiệm 625.2255 (M+H).

Ví dụ 593 Axit (2S)-2-[((5S_a)5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

649mg 4-clo-6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1d) (2.0mmol), 538mg etyl (2S)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3bi) (2.4mmol) và 1.955g xesi carbonat (6.0mmol) được khuấy ở 70°C trong 10mL tertbutanol khô cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó 10mL nước, 947mg 1-[2-[2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5b) (2.4mmol) và 141mg AtaPhos (0.2mmol) được bổ sung. Hỗn hợp

được khuấy ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2S)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước C của quy trình chung (XVI); Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ 592. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$: 624.2173; thực nghiệm 625.2239 (M+H).

Quy trình chung (XVIIa)

Bước A:

1 eq. etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flo-3-hydroxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metoxy pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 28a), 2 eq. rượu thích hợp và 2 eq. triphenyl phosphin được hòa tan trong toluen khô (5mL/mmol), sau đó 2 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq. $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 594 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-flo-3-(metoxymetyl)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Bước A:

0.801g LiCl (19mmol) được gia nhiệt ở 250°C trong 10 phút trong N_2. Sau đó hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và bình phản ứng được nạp 0.911g Mg (38mmol) và 30mL THF khô. Mg được hoạt hóa bằng 0.15mL iBu_2AlH (1M trong THF, 0.15mmol) trong 10 phút, sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và 3.313g 4-brom-1-flo-2-(metoxymetyl)benzen (15mmol) được bổ sung. Sau 30 phút khuấy ở 0°C 4mL 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (20mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó được lọc qua xelit, được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 2-[4-flo-3-(metoxymetyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan. MS (EI, 70 eV) m/z (% cường độ tương đối, [ion]): 59 (21), 85 (20), 134 (24), 135 (100), 136 (28), 150 (30), 165 (24), 166 (43), 167 (95), 192 (20), 251 (44, [M^+]).

Bước B:

3.94g 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 13) (7mmol), 2.11g 2-[4-flo-3-(metoxymetyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (8.4mmol), 4.56g Cs_2CO_3 (14mmol), và 0.496g AtaPhos (0.7mmol) được nạp vào bình 100mL. 45mL dioxan và 15mL nước được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong N_2 ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu

được 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[4-flo-3-(metoxymetyl) phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin. MS: (M+H) = 575.2.

Bước C:

2.615g 4-clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[4-flo-3-(metoxymetyl)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin (4.5mmol), 1.61g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(R)) (5.5mmol) và 4.40g Cs_2CO_3 (13.5mmol) được nạp vào bình 100mL. 50mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước, độ pH được đưa đến 7 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[4-flo-3-(metoxymetyl) phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. MS: (M+H) = 833.2.

Bước D:

2.36g etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[4-flo-3-(metoxymetyl)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (28.3mmol) được hòa tan trong 15mL EtOH, sau đó 20mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[4-flo-3-(metoxymetyl) phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. MS: (M+H) =749.2.

Bước E:

0.375g etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[4-flo-3-(metoxymetyl)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (0.5mmol), 0.21g (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol (1.5mmol) và 0.393g PPh_3 (1.5mmol) được hòa tan trong 10mL toluen khô, sau đó 0.345g ditertbutyl azodicarboxylat (1.5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[4-flo-3-(metoxymetyl)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl] oxy-3-[2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. MS: (M+H) = 871.2.

Bước F:

Sản phẩm của Bước E được hòa tan trong 10mL dioxan-nước (1:1) và 0.21g $LiOH \times H_2O$ (5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 594. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_7S$: 842.2665; thực nghiệm 422.1408 (M+2H).

Ví dụ 595 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flo-3-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

316mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flo-3-hydroxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 28a) (0.375mmol) được hòa tan trong 10mL dioxan-nước 1:1 và 157mg LiOH × H_2O (3.75mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng MeCN và dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 595. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{40}ClFN_6O_7S$: 814.2352; thực nghiệm 408.1254 (M+2H).

Ví dụ 596 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-flo-3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIa) và 2-(morpholin-4-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 596. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{51}ClFN_7O_8S$: 927.3192; thực nghiệm 464.6657 (M+2H).

Ví dụ 597 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIa) và etyleneglycol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 597. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_8S$: 858.2614; thực nghiệm 430.1402 (M+2H).

Ví dụ 598 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-flo-3-(2-metoxyetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIa) và 2-metoxyetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 598. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{46}ClFN_6O_8S$: 872.277; thực nghiệm 437.1468 (M+2H).

Ví dụ 599 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-metoxypropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Bước A:

3.754g 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a) (10.0mmol), 1198mg 3-metoxyprop-1-yn (17.1mmol), 702mg $Pd(PPh_3)_2Cl$ (1.0mmol), 288mg CuI (2.0mmol) và 2.8mL TEA (20mmol) được hòa tan trong 50mL THF, và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải để thu được 5-brom-4-clo-6-(3-metoxyprop-1-ynyl)thieno[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.04 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).

Bước B:

2.07g 5-brom-4-clo-6-(3-metoxyprop-1-ynyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (6.517mmol), 2.11g etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ab-(R)) (7.17mmol) và 6.58g Cs_2CO_3 (20mmol) được nạp vào bình. 70mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 65°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được etyl (2R)-2-[5-brom-6-(3-metoxyprop-1-ynyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat. Hỗn hợp được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm nữa. MS: (M+H) = 575.0.

Bước C:

Sản phẩm của Bước B và 2.6g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (9.68mmol) được hòa tan trong 21mL THF, sau đó 5.24g Cs_2CO_3 (16.08mmol) hòa tan trong 7mL nước được bổ sung, tiếp theo là 431mg AtaPhos (0.61mmol), và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 65°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với diclometan và nước muối. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được gom lại và được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(3-metoxyprop-1-ynyl)thieno [2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. MS: (M+H) = 637.2.

Bước D:

2.765g etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(3-metoxyprop-1-ynyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (4.34mmol), 1.3g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (9.0mmol) và 2.623g triphenyl phosphin (10.0mmol) được hòa tan trong 40mL toluen khô, sau đó 2.303g ditertbutyl azodicarboxylat (10.0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(3-metoxyprop-1-ynyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. MS: (M+H) = 763.2.

Bước E:

3.59g etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(3-metoxyprop-1-ynyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (4.3mmol) và 458mg Selcat Q6 được hòa tan trong 50mL

metanol, sau đó 1.87g tert-butylamin boran (21.5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được lọc qua một miếng đệm xelit và các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(3-metoxypropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl) propanoat là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm nữa. MS: (M+H) = 767.2.

Bước F:

Sản phẩm của Bước E được hòa tan trong 20mL EtOH, sau đó 20mL HCl 1,25M trong EtOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết EtOH được làm bay hơi dưới áp suất giảm sau đó nước và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(3-metoxypropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. MS: (M+H) = 683.2.

Bước G:

479mg etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(3-metoxypropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (0.7mmol), 280mg (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol (2.0mmol) và 525mg triphenyl phosphin (2.0mmol) được hòa tan trong 10mL toluen khô, sau đó 461mg ditertbutyl azodicarboxylat (2.0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước H:

Sản phẩm của Bước G được hòa tan trong 30mL dioxan-nước (1:1) và 250mg LiOH × H_2O (5.95mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 599. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{45}ClN_6O_7S$: 776.2759; thực nghiệm 777.2796 (M+H).

Quy trình chung (XVIIIa)

Bước A:

1 eq. etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 26c), 2 eq. dẫn xuất axit boronic thích hợp và 2.5 eq. Cs_2CO_3 được hòa tan trong THF-nước (1:1) (0.1M trong sản phẩm điều chế 26c), sau đó 0.1 eq. $PdCl_2$×dppf được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq. LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo

điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải bằng cách tách các chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 600 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-xyanophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIIa) và axit (4-xyanophenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 600. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{46}ClN_7O_5S$: 819.2970; thực nghiệm 410.6565 (M+2H).

Ví dụ 601 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-etylphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIIa) và axit (4-etylphenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 601. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{51}ClN_6O_5S$: 822.3330; thực nghiệm 412.1729 (M+2H).

Ví dụ 602 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIIa) và axit (4-hydroxyphenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 602. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{47}ClN_6O_6S$: 810.2966; thực nghiệm 406.1541 (M+2H).

Ví dụ 603 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIIa) và axit (4-metoxyphenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 603. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{49}ClN_6O_6S$: 824.3123; thực nghiệm 413.1648 (M+2H).

Ví dụ 604 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-etoxyphenyl)thieno [2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIIa) và axit (4-etoxyphenyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 604. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{51}ClN_6O_6S$: 838.3279; thực nghiệm 420.1700 (M+2H).

Ví dụ 605 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[6-(6'-clo-2,3'-bipyridin-5-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl} thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic
và
Ví dụ 606 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(6-clopyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIIa) và axit (6-clo-3-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp ví dụ 606 được thu hồi là chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{45}Cl_2N_7O_5S$: 829.2580; thực nghiệm 415.6359 (M+2H). Phản ứng quá mức ở sự phản ứng liên hợp Suzuki cũng được quan sát và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn của sản phẩm phụ này được

thu hồi là ví dụ 605. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{48}Cl_2N_8O_5S$: 906.2845; thực nghiệm 454.1481 (M+2H).

Ví dụ 607 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(6-flopyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIIa) và axit (6-flo-3-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 607. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{45}ClFN_7O_5S$: 813.2875; thực nghiệm 407.6496 (M+2H).

Ví dụ 608 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(6-metoxypyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIIa) và axit (6-metoxy-3-pyridyl)boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 608. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{48}ClN_7O_6S$: 825.3075; thực nghiệm 413.6608 (M+2H).

Ví dụ 609 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(pyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIIa) và axit 3-pyridylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 609. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{46}ClN_7O_5S$: 795.2970; thực nghiệm 398.6572 (M+2H).

Ví dụ 610 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIIa) và 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 610. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{47}ClN_8O_5S$: 798.3079; thực nghiệm 400.1599 (M+2H).

Ví dụ 611 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-ethynylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]propanoic

Bước A:

437mg etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 26c) (0.5mmol), 139µL ethynyl(trimetyl)silan (1.0mmol), 35mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.05mmol) và 19mg đồng(I) iodua (0.1mmol) được hòa tan trong 5mL DIPA, sau đó hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và 600 µl TBAF (0.6mmol, 1 M trong THF) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau đó các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-ethynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước B của quy trình chung (XVIIIa) và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 611. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{43}ClN_6O_5S$: 742.2704; thực nghiệm 743.2789 (M+H).

Ví dụ 612 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[6-(but-1-yn-1-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Bước A:

437mg etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl] oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 26c) (0.5mmol), 35mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.05mmol) và 19mg đồng(I) iodua (0.1mmol) được hòa tan trong 5mL DIPA, sau đó but-1-yn được sục qua hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được khuấy ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[6-but-1-ynyl-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

Chất trung gian thu được được thủy phân theo Bước B của quy trình chung (XVIIIa) và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 612. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{47}ClN_6O_5S$: 770.3017; thực nghiệm 386.1594 (M+2H).

Ví dụ 613 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Bước A:

437mg etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 26c) (0.5mmol), 70mg 3-metoxyprop-1-yn (1.0mmol),

35mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.05mmol) và 19mg CuI (0.1mmol) được hòa tan trong 5mL DIPA và được khuấy trong nitơ ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(3-metoxyprop-1-ynyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước B của quy trình chung (XVIIIa); Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 613. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{47}ClN_6O_6S$: 786.2966; thực nghiệm 787.3040 (M+H).

Ví dụ 614 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-xyanothieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]propanoic

Bước A:

437mg etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl] oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 26c) (0,5mmol) và 224mg CuCN (2,5mmol) được khuấy ở 100°C trong 5mL DMF khô cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, sau đó được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-xyano-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

Chất trung gian thu được được thủy phân theo Bước B của Quy trình chung (XVIIIa) và Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 614. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{42}ClN_7O_5S$: 743,2657; thực nghiệm 372,6390 (M+2H).

Ví dụ 615 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(triflometyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Bước A:

437mg etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl] oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 26c) (0,75mmol), 28,2mg 1,10-phenanthrolin (0.156mmol), 29,7mg đồng(I) iodua (0,156mmol), 130mg kali florua (2.23mmol), 330 µL trimetyl(triflometyl)silan (2,23mmol) và 250 µL trimetyl borat (2,23mmol) được hòa tan trong 5mL DMSO khô và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm dưới không khí argon. Sau đó nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$, và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(triflometyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước B của Quy trình chung (XVIIIa) và Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 615. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{42}ClF_3N_6O_5S$: 786,2578; thực nghiệm 394,1372 (M+2H).

Ví dụ 616 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-[(($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]propanoic

Bước A:

420mg etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (xem Bước A của ví dụ 602) (0,5mmol), 182 µl 2-(morpholin-4-yl)etanol (1,5mmol) và 393mg triphenylphosphin (3,0mmol) được hòa tan trong 10mL toluen khô, sau đó 261mg ditertbutyl azodicarboxylat (3,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[4-(2-(morpholin-4-yl)etoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước B của Quy trình chung (XVIIIa) và Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 616. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{58}ClN_7O_7S$: 923,3807; thực nghiệm 462,6977 (M+2H).

Ví dụ 617 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-metoxypropyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

350mg axit etyl (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic (Ví dụ 613) (0,43mmol) và 46mg Selcat Q6 được hòa tan trong 5mL metanol, sau đó 187mg tert-butylamin boran (2,2mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được lọc qua xelit, sau đó nước lọc được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm.

Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 617. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{51}ClN_6O_6S$: 790,3279; thực nghiệm 791,3329 (M+H).

Ví dụ 618 Axit (2R)-2-{[6-(6-aminopyridin-3-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XVIIIa) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin làm dẫn xuất axit boronic thích hợp; Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 618. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{47}ClN_8O_5S$: 810,3079; thực nghiệm 811,3129 (M+H).

Ví dụ 619 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]propanoic

Bước A:
250mg etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(6-flo-3-pyridyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (xem Bước A của ví dụ 607) (0,29mmol) và 258 µL morpholin (2,90mmol) được gia nhiệt ở 150°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(6-morpholino-3-pyridyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước B của Quy trình chung (XVIIIa) và Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 619. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{53}ClN_8O_6S$: 880,3497; thực nghiệm 441,1825 (M+2H).

Ví dụ 620 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{6-[(2-metoxyetyl)amino]pyridin-3-yl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]propanoic

Bước A:

300mg etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(6-flo-3-pyridyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (xem Bước A của ví dụ 607) (0,35mmol) và 258 µL 2-metoxyetanamin (3,50mmol) được gia nhiệt ở 150°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[6-(2-metoxyetylamino)-3-pyridyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước B của Quy trình chung (XVIIIa) và Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 620. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{53}ClN_8O_6S$: 868,3497; thực nghiệm 435,1839 (M+2H).

Ví dụ 621 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{6-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]pyridin-3-yl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]propanoic

Bước A:

260mg etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(6-flo-3-pyridyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (Bước A của ví dụ 607) (0,31mmol), 405mg 2-(morpholin-4-yl)etanol (3,10mmol) và 293mg xesi carbonat (0,93mmol) được khuấy ở 60°C trong 10mL dry tert-butanol cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, sau đó được sấy khô trên $MgSO_4$, và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[6-(2-morpholinoetoxy)-3-pyridyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước B của Quy trình chung (XVIIIa) và Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 621. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{57}ClN_8O_7S$: 924,3759; thực nghiệm 463,1961 (M+2H).

Ví dụ 622 Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-[(($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[6-(2-metoxyetoxy) pyridin-3-yl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]propanoic

Bước A:

200mg etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(6-flo-3-pyridyl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (xem Bước A của ví dụ 607) (0,24mmol), 56 µL 2-metoxyetanol (0,72mmol) và 232mg xesi carbonat (0,72mmol) được khuấy ở 70°C trong 5mL tert-butanol khô cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, sau đó được sấy khô trên $MgSO_4$, và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-3-[2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl]-2-[5-[3-

clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[6-(2-metoxyetoxy)-3-pyridyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước B của Quy trình chung (XVIIIa) và Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 622. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{52}ClN_7O_7S$: 869,3337; thực nghiệm 435,6737 (M+2H).

Quy trình chung (XXa)

Axit thích hợp được hòa tan trong etanol (20mL/g) chứa 1% axit sulphuric đặc và hỗn hợp được khuấy ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được trung hòa bằng $NaHCO_3$, được chiết bằng DCM, Pha hữu cơ gom lại được làm khô với Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Este thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 623 etyl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 182 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 623. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{46}ClFN_6O_6S$: 816,2872; thực nghiệm 409,1516 (M+2H)

Ví dụ 624 etyl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 71 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 624. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{48}ClFN_6O_5S$: 826,3079; thực nghiệm 414,1627 (M+2H)

Ví dụ 625 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 176 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 625. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{42}ClFN_6O_7S$: 816,2508; thực nghiệm 817,2629 (M+H)

Ví dụ 626 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 54 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 626. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826,2716; thực nghiệm 414,1440 (M+2H)

Ví dụ 627 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxy phenyl)propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 209 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 627. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{39}ClN_4O_6S$: 690,2279; thực nghiệm 691,2347 (M+H)

Ví dụ 628 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 2 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 628. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{46}ClFN_4O_6S$: 788,2811; thực nghiệm 789,2875 (M+H)

Ví dụ 629 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 648 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 629. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{43}ClFN_3O_7S$: 775,2494; thực nghiệm 776,2560 (M+H)

Ví dụ 630 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 126 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 630. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{41}ClFN_3O_6S$: 733,2389; thực nghiệm 734,2469 (M+H)

Ví dụ 631 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 91 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 631. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{42}ClFN_6O_5S$: 796,2610; thực nghiệm 797,2695 (M+H)

Ví dụ 632 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 148 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 632. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{39}ClFN_5O_6S$: 783,2294; thực nghiệm 784,2387 (M+H)

Ví dụ 633 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 568 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 633. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{39}ClN_4O_5S_2$: 706,2050; thực nghiệm 707,2111 (M+H)

Ví dụ 634 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 127 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 634. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{34}ClF_4N_3O_5S$: 731,1844; thực nghiệm 732,1929 (M+H)

Ví dụ 635 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 3 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 635. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClF_4N_4O_5S$: 786,2266; thực nghiệm 787,2334 (M+H)

Ví dụ 636 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 715 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 636. HRMS được tính toán đối với $C_{29}H_{25}ClN_2O_5S_2$: 580,0893; thực nghiệm 581,0953 (M+H)

Ví dụ 637 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 657 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 637. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{36}ClF_4N_3O_6S$: 773,1949; thực nghiệm 774,2023 (M+H)

Ví dụ 638 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 58 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 638. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{43}ClF_4N_6O_6S$: 894,2589; thực nghiệm 895,2688 (M+H)

Ví dụ 639 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 30 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 639. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902,3029; thực nghiệm 452,1594 (M+2H)

Ví dụ 640 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

69mg axit (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoic (Ví dụ 1) (0,10mmol), 20mg 2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (0,15mmol), 0,028mL trietylamin (0,20mmol) và 78mg PyBOP (0,15mmol) được hòa tan trong 3mL DCM và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM, và pha hữu cơ gom lại được làm khô với Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Este thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 640. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{44}ClFN_4O_5S$: 806,2705; thực nghiệm 807,2820 (M+H)

Ví dụ 641 2,2,2-trifloetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

69mg axit (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoic (Ví dụ 1) (0,10mmol), 0,011mL trifloetanol (0,15mmol), 0,028mL trietylamin (0,20mmol) và 78mg PyBOP (0,15mmol) được hòa tan trong 3mL DCM và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM, và pha hữu cơ gom lại được làm khô với Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Este thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 641. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{37}ClF_4N_4O_5S$: 772,2109; thực nghiệm 773,2188 (M+H)

Ví dụ 642 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 1 Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 642. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{40}ClFN_4O_5S$: 718,2392; thực nghiệm 719,2475 (M+H)

Ví dụ 643 {[(2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoyl]oxy}metyl 2,2-dimetylpropanoat

69mg axit (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoic (Ví dụ 1) (0,10mmol), 15mg clometyl 2,2-dimetylpropanoat (0,10mmol), 30mg natri iodua (0,20mmol) và 65mg Cs_2CO_3 (0,20mmol) được hòa tan trong 1mL DMF và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM, và pha hữu cơ gom lại được làm khô với Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Este thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch TFA trong nước và

MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 643. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{46}ClFN_4O_7S$: 804,2760; thực nghiệm 805,2822 (M+H)

Ví dụ 644 (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

69mg axit (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoic (Ví dụ 1) (0,10mmol), 15mg 4-(clometyl)-5-metyl-1,3-dioxol-2-one (0,10mmol), 30mg natri iodua (0,20mmol) và 65mg Cs_2CO_3 (0,20mmol) được hòa tan trong 1mL DMF và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM, và pha hữu cơ gom lại được làm khô với Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Este thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch TFA trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 644. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{40}N_4O_8FSCl$: 802,2239; thực nghiệm 803,2298 (M+H)

Quy trình chung (XXIa)

Bước A:
1 đương lượng một dẫn xuất của phenol, 2 đương lượng một ancol thích hợp và 2 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluen khô (0,2 M trong phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B:
Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước (1:1, 10mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho

đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (XXIb)

1 đương lượng este được hòa tan trong dioxan-nước (1:1, 10mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm. Nếu cần thiết, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng MeCN và 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 645 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(4-{2-[4-(4-aminobutyl)piperazin-1-yl]etoxy}-3-clo-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIa), etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 6r) làm phenol và 2-[4-(4-aminobutyl)piperazin-1-yl]etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 645. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{49}ClFN_5O_6S$: 817,3076; thực nghiệm 818,3129 (M+H).

Ví dụ 646 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-brom-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

531mg etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4n) (1,00mmol), 598mg [2-brom-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]-triisopropyl-silan (sản phẩm điều chế 5o) (1,27mmol), 71mg AtaPhos (0,10mmol) và 652mg Cs_2CO_3 (2.00mmol) được hòa tan trong 8mL dioxan và 2mL nước. Hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong 15 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Sau đó 1.2mL TBAF (1.20mmol trong 1 M THF) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, axit hóa đến pH 4 bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-brom-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat.

Bước B:

Sử dụng sản phẩm của Bước A làm phenol và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp trong Quy trình chung (XXIa), ví dụ 646 thu được. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{36}BrFN_4O_5S$: 734,1574; thực nghiệm 735,1637 (M+H).

Ví dụ 647 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{2,3-diclo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

266mg etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4n) (0,50mmol), 298mg 1-[2-[2,3-diclo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5p) (0,70mmol), 35mg AtaPhos (0,05mmol) và 489mg Cs_2CO_3 (1,50mmol) được hòa tan trong 4mL dioxan và 1mL nước, và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong 8 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Sau đó hỗn hợp được

pha loãng với nước muối và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Bước B:
Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Quy trình chung 21b và Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 647. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{33}Cl_2FN_4O_5S$: 710,1533; thực nghiệm 711,1604 (M+H).

Ví dụ 648 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIa) với etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 6r) làm phenol và 2-(morpholin-4-yl)etanol làm rượu thích hợp, ví dụ 648 thu được. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClFN_3O_7S$: 747,2181; thực nghiệm 748,2237 (M+H).

Ví dụ 649 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)metoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoic (Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang)

Sử dụng quy trình chung (XXIa) với etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 6r) làm phenol và (1-metylpyrrolidin-3-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 649. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClFN_3O_6S$: 731,2232; thực nghiệm 732,2297 (M+H).

Ví dụ 650 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[((3 R hoặc S)-1-metylpiperidin-3-yl) oxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIa) với etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 6r) làm phenol và 1-metylpiperidin-3-ol làm rượu thích hợp, ví dụ 650 thu được dưới dạng một chất đồng phân không đối quang (cấu hình tuyệt đối của gốc 1-metylpiperidin-3-yl không được xác định). HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClFN_3O_6S$: 731,2232; thực nghiệm 732,2319 (M+H).

Ví dụ 651 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-{5-clo-4-metyl-6-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]pyridin-3-yl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIa) với etyl (2R)-2-[5-[5-clo-4-metyl-6-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-3-pyridyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8j) làm phenol và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, ví dụ 651 thu được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{39}ClFN_7O_6S$: 799,2355; thực nghiệm 400,6259 (M+2H).

Ví dụ 652 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-{5-clo-4-metyl-6-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]pyridin-3-yl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIa) với etyl (2R)-2-[5-[5-clo-4-metyl-6-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-3-pyridyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8j) làm phenol và (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9da) làm rượu thích hợp, ví dụ 652 thu

được dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{41}ClFN_7O_5S$: 785,2562; thực nghiệm 393,6355 (M+2H).

Ví dụ 653 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

và

Ví dụ 654 Axit (2R)-2-{[($5R_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

531mg etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4n) (1,00mmol), 393mg 1-[3-[2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]propyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5r) (1,00mmol), 71mg AtaPhos (0,10mmol) và 652mg Cs_2CO_3 (2.00mmol) được hòa tan trong 8mL dioxan và 2mL nước, và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong 7 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước B được thủy phân theo Quy trình chung 21b. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ 654. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{38}ClFN_4O_4S$: 688,2286; thực nghiệm 689,2396 (M+H).

Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 653. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{38}ClFN_4O_4S$: 688,2286; thực nghiệm 689,2358 (M+H).

Ví dụ 655 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(3-metoxypropyl)phenyl]propanoic

Bước A:

1,00g etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8a) (1,41mmol) và 594 µL TEA (4,25mmol) được hòa tan trong 10mL DCM khô, sau đó 477 µL triflometylsulfonyl triflometansulfonat (2,00mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và phần còn lại được hòa tan trong 10mL DMSO khô. 156mg $PdCl_2$×dppf (0,21mmol), 81mg đồng(I) iodua (0,42mmol), 1,17mL 3-metoxyprop-1-yne (14,2mmol) và 903mg K_3PO_4 (3,00mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 80°C trong 8 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và được lọc qua xelit. Nước lọc được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$, và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl] oxy-3-[2-(3-metoxyprop-1-ynyl)phenyl] propanoat.

Bước B:

326mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(3-metoxyprop-1-ynyl) phenyl]propanoat (0,43mmol) và 46mg Selcat Q6 được hòa tan trong 5mL metanol, sau đó 187mg tert-butylamin boran (2,2mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được lọc qua xelit và nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm.

Bước C:

Sản phẩm của Bước B được thủy phân theoQuy trình chung (XXIb) để thu được ví dụ 655. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{42}ClFN_4O_5S$: 732,2548; thực nghiệm 733,2614 (M+H).

Ví dụ 656 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)phenyl]propanoic

Etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(3-metoxyprop-1-ynyl)phenyl] propanoat (xem Bước A của ví dụ 655) được thủy phân theo Quy trình chung (XXIb) để thu được ví dụ 656. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{38}ClFN_4O_5S$: 728,2235; thực nghiệm 729,2301 (M+H).

Ví dụ 657 Axit 2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIa) với etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy) phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 6s) làm phenol và 2-(morpholin-4-yl)etanol làm rượu thích hợp, ví dụ 657 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{32}ClF_4N_3O_6S$: 745,1636; thực nghiệm 746,1686 (M+H).

Ví dụ 658 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[((2 S hoặc R)-1-metylpyrrolidin-2-yl)metoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic (một chất đồng phân không đối quang)
và

Ví dụ 659 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[((2 R hoặc S)-1-metylpyrrolidin-2-yl)metoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic acid (một chất đồng phân không đối quang)

Sử dụng quy trình chung (XXIa) với etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy) phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 6s) làm phenol và 1-metylpiperidin-3-ol làm rượu thích hợp, một sự chuyển vị được quan sát trong phản ứng Mitsunobu. ví dụ 658 và ví dụ 659 được tách ra dưới dạng các chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ ba và thứ tư khác nhau trong cấu hình tuyệt đối của gốc 1-metylpyrrolidin-2-yl, là chất không được xác định. ví dụ 658 HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{32}ClF_4N_3O_5S$: 729,1687; thực nghiệm 730,1762 (M+H) và 730,1716 (M+H). ví dụ 659 HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{32}ClF_4N_3O_5S$: 729,1687; thực nghiệm 730,1716 (M+H).

Ví dụ 660 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(dimetylamino)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIa) với etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8l) làm phenol và [2-(dimetylamino)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9an) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 660. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{31}ClFN_5O_5S$: 699,1718; thực nghiệm 700,1805 (M+H).

Ví dụ 661 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIa) với etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8l) làm phenol và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm

rượu thích hợp, thu được ví dụ 661. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{36}ClFN_4O_5S$: 690,2079; thực nghiệm 691,2141 (M+H).

Ví dụ 662 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIa) với etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8l) làm phenol và 2-(dimetylamino)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 662. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{31}ClFN_3O_5S$: 635,1657; thực nghiệm 636,1770 (M+H).

Ví dụ 663 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({1-[2-(dimetylamino)etyl]-1H-pyrazol-5-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIa) với etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8l) làm phenol và {1-[2-(dimetylamino)etyl]-1H-pyrazol-5-yl}metanol (sản phẩm điều chế 9dj) làm rượu thích hợp,thu được ví dụ 663. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{35}ClFN_5O_5S$: 715,2031; thực nghiệm 716,2157 (M+H).

Ví dụ 664 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-5-flo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

và

Ví dụ 665 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-5-flo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

531mg etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4n) (1,00mmol), 380mg 2-clo-6-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5m) (1,33mmol), 71mg AtaPhos (0,10mmol) và 652mg Cs_2CO_3 (2,00mmol) được hòa tan trong 8mL dioxan và 2mL nước. Hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được một hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

Bước B:

Sử dụng sản phẩm của Bước A làm phenol và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp trong Quy trình chung (XXIa) Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ 665. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708,1985; thực nghiệm 709,2042 (M+H). Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 664. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708,1985; thực nghiệm 709,2037 (M+H).

Quy trình chung (XXIIa)

Bước A:

1 đương lượng etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6d), 2 đương lượng một ancol thích hợp và 2 đương lượng triphenyl phosphin được hòa tan trong toluen khô (5mL/mmol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi

dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong etanol (5mL/mmol), sau đó HCl (1.25 M trong etanol) được bổ sung (5mL/mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hầu hết etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được xử lí cẩn thận với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm.

Bước C:

1 đương lượng sản phẩm của Bước B, 2 đương lượng của một ancol thích hợp và 2 đương lượng triphenyl phosphin được hòa tan trong toluen khô (5mL/mmol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước D:

Sản phẩm của Bước C được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 đương lượng $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM aqueous NH_4HCO_3 solution và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 666 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}propanoic

Bước A:

251mg 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a) (0,668mmol), 270mg etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3bk) (0,8mmol) và 871mg Cs_2CO_3 (2,67mmol) được nạp vào bình phản ứng. 7mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-(5-brom-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]propanoat.

Bước B:

420mg etyl (2R)-2-(5-brom-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-[2-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl]propanoat (0,62mmol), 360mg 2-(2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolane (1,86mmol), 606mg xesi carbonat (1,86mmol), và 74mg $Pd(dppf)Cl_2$ (0,124mmol) được nạp vào bình phản ứng. 8mL 1,4-dioxan và 2mL nước được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong argon cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 5 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]propanoat. MS: (M+H) = 615,0.

Bước C:

189mg etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]propanoat (0,3mmol) và 146mg 2-(3-clo-2-metyl-phenyl)-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan (0,6mmol) được hòa tan trong 2,5mL 1,4-dioxan, sau đó 195mg Cs_2CO_3 (0,6mmol) hòa tan trong 0,6mL nước được bổ sung và sau đó là 21mg AtaPhos (0,021mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối và được chiết bằng diclometan. Pha

hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước D:

Sản phẩm của Bước C được hòa tan trong 4mL dioxan-nước (1:1) và 126mg LiOH × H_2O (3,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng MeCN và 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được gom lại để thu được ví dụ 666. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{33}ClN_4O_5S$: 632,1860; thực nghiệm 633,1962 (M+H)

Ví dụ 667 Axit (2S)-2-{[($5R_a$)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}propanoic

Bước A:

260mg 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a) (0,69mmol), 280mg etyl (2S)-2-hydroxy-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3bo) (0,83mmol) và 899mg Cs_2CO_3 (2,76mmol) được nạp vào bình phản ứng. 7mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2S)-2-(5-brom-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]propanoat.

Bước B:

420mg etyl (2S)-2-(5-brom-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]propanoat (0,62mmol), 360mg 2-(2-furyl)-4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,86mmol), 606mg xesi carbonat (1,86mmol), và 74mg Pd(dppf)Cl_2 (0,124mmol) được nạp vào bình phản ứng. 8mL 1,4-dioxan và 2mL nước được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong argon cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 5 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2S)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]propanoat. MS: (M+H) = 615,0.

Bước C:

189mg etyl (2S)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]propanoat (0,3mmol) và 146mg 2-(3-clo-2-metyl-phenyl)-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan (0,6mmol) được hòa tan trong 2,5mL 1,4-dioxan, sau đó 195mg Cs_2CO_3 (0,6mmol) hòa tan trong 0,6mL nước được bổ sung sau đó là 21mg AtaPhos (0,021mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước D:

Sản phẩm của Bước C được hòa tan trong 4mL dioxan-nước (1:1) và 126mg LiOH × H_2O (3,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng MeCN và 25 mM aqueous NH_4HCO_3 solution làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được gom lại để thu được ví dụ 667. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{33}ClN_4O_5S$: 632,1860; thực nghiệm 633,1959 (M+H)

Ví dụ 668 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIIa) với 2-(dimetylamino)etanol làm rượu thích hợp trong Bước A và (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp trong Bước C, thu được ví dụ 668. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{34}ClN_5O_6S$: 687,1918; thực nghiệm 688,1996 (M+H)

Ví dụ 669 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIIa) với 2-(4-etylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp trong Bước A và 2-metoxyetanol làm rượu thích hợp trong Bước C, thu được ví dụ 669. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{41}ClN_4O_7S$: 720,2384; thực nghiệm 721,2455 (M+H)

Ví dụ 670 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIIa) với 2-(4-etylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp trong Bước A và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp trong Bước C, thu được ví dụ 670. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{41}ClN_6O_7S$: 784,2446; thực nghiệm 393,1312 (M+2H)

Ví dụ 671 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-2-metyl-4-{2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]etoxy}phenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIIa) với 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp trong Bước A và 2-metoxyetanol làm rượu thích hợp trong Bước C, thu được ví dụ 671. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{43}ClN_4O_7S$: 734,2541; thực nghiệm 735,2639 (M+H)

Ví dụ 672 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-2-metyl-4-{2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]etoxy}phenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIIa) với 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp trong Bước A và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp trong Bước C, thu được ví dụ 672. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{43}ClN_6O_7S$: 798,2602; thực nghiệm 799,2644 (M+H)

Ví dụ 673 Axit (2R)-2-[($5S_a$)-5-[2,3-dimetyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

574mg etyl (2R)-2-[5-brom-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4d) (1,0mmol), 562mg 1-[2-[2,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5s) (1,5mmol), 71mg AtaPhos (0,1mmol) và 652mg Cs_2CO_3 (2,0mmol) được hòa tan trong một hỗn hợp của 5mL THF và 5mL nước. Phản ứng được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong 5mL etanol, sau đó 20mL dung dịch HCl (1,25 M trong etanol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước được bổ sung cẩn thận và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. MS: (M+H) = 641,4.

Bước C:

Sản phẩm của Bước B được hòa tan trong 5mL DMF, 276mg K_2CO_3 (2,00mmol) và 232mg 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,00mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước muối và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước D:

Sản phẩm của Bước C được hòa tan trong 12mL dioxan-nước (1:1) và 300mg LiOH × H_2O (7,14mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng MeCN và 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 673. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{37}F_3N_4O_6S$: 710,2386; thực nghiệm 711,2442 (M+H)

Ví dụ 674 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

488mg 5-brom-4-clo-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2c) (1,3mmol), 471mg etyl etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-(2-pyridylmetoxy)phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3bn) (1,56mmol) và 1,27g Cs_2CO_3 (3,9mmol) được nạp vào bình phản ứng. 20mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần còn lại được pha loãng với nước, pH được đưa đến 8 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A và 83,27mg 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (0,31mmol) được hòa tan trong 2mL THF, sau đó 252mg Cs_2CO_3 (0,78mmol) hòa tan trong 2mL nước được bổ sung sau đó là 18mg AtaPhos (0,03mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và nước muối, lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải. MS: (M+H) = 641,4.

Bước C:

Sản phẩm của Bước B được hòa tan trong 4mL dioxan-nước (1:1) và 59mg $LiOH \times H_2O$ (1,4mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng MeCN và 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn

hơn được thu hồi là ví dụ 674. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{24}ClN_3O_6S$: 613,1074; thực nghiệm 614,1152 (M+H).

Quy trình chung (XXIIIa)

Bổ sung vào 1 đương lượng một este thích hợp trong MeOH (24mL/mmol) 28 đương lượng $LiOH \times H_2O$ (5,96mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 0.1% dung dịch TFA trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải

Ví dụ 675 Axit (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Etyl (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 17b) trong Quy trình chung (XXIIIa) thu được ví dụ 675. HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{21}ClN_2O_6S$: 512,0809; thực nghiệm 513,0869 (M+H)

Ví dụ 676 Axit (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Etyl (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 17i) trong Quy trình chung (XXIIIa) thu được ví dụ 676. HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{21}ClN_2O_6S$: 512,0809; thực nghiệm 513,0877 (M+H)

Ví dụ 677 Axit (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-{[($5R_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-tylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Etyl (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-[(5R_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (sản phẩm điều chế 17j) trong Quy trình chung (XXIIIa) thu được ví dụ 677. HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{21}ClN_2O_6S$: 512,0809; thực nghiệm 513,089 (M+H)

Ví dụ 678 Axit (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-{[(5R_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Etyl (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-yl)-2-[(5R_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-propanoat (sản phẩm điều chế17a) trong Quy trình chung (XXIIIa)thu được ví dụ 678. HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{21}ClN_2O_6S$: 512,0809; thực nghiệm 513,0868 (M+H)

Ví dụ 679 Axit (2S)-2-{[(5R_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic
và
Ví dụ 680 Axit (2S)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:
0,61g etyl (2S)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 4r) (1,19mmol), 0,480g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (1,79mmol), 0,218g $Pd_2(dba)_3$ (0,24mmol), 0,171g $^nBuPAd_2$ (0,48mmol), 1,79mL dung dịch Bu_4NOH (1,79mmol, 1 M trong nước) và 7mL 2-Me-THF được gia nhiệt và khuấy ở 110°C trong argon trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. pH của hỗn hợp được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng MTBE. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải, tạo ra etyl (2S)-2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-

3-(2-metoxyphenyl)propanoat là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. MS: $(M+H)^+ = 527,2$.

Bước B:

Bổ sung vào 0,529g sản phẩm của Bước A (1.0mmol) hòa tan trong 6mL THF-nước (1:1) 0.250g $LiOH \times H_2O$ (5.96mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế qua sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 0,1% dung dịch TFA trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 680 là sản phẩm rửa giải sớm hơn [HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{23}ClN_2O_5S$: 498,1016; thực nghiệm 499,1079 (M+H)], và ví dụ 679 là sản phẩm rử giải sau [HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{23}ClN_2O_5S$: 498,1016; thực nghiệm 499,1097 (M+H)].

Ví dụ 681 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

và

Ví dụ 682 Axit (2R)-2-{[($5R_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

0,50g etyl (2R)-2-(6-etyl-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 4q) (0,98mmol), 0,393g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (1,46mmol), 0,179g $Pd_2(dba)_3$ (0,2mmol), 0,140g $^nBuPAd_2$ (0,39mmol), 1,46mL dung dịch Bu_4NOH (1,46mmol, 1 M trong nước) và 5mL 2-Me-THF được gia nhiệt trong nitơ và khuấy ở 110°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. pH của hỗn hợp được đưa đến 6 bằng HCl 2M, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng MTBE. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để tạo ra etyl (2R)-

2-[5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-etyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. MS: $(M+H)^+ = 527,2$.

Bước B:

Bổ sung vào 0,454g sản phẩm của Bước A (0,86mmol) hòa tan trong 6mL THF-nước (1:1) 0,250g $LiOH \times H_2O$ (5,96mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 0,1% dung dịch TFA trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 682 là sản phẩm rửa giải sớm hơn [HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{23}ClN_2O_5S$: 498,1016; thực nghiệm 499,1091 $(M+H)^+$], và ví dụ 681 là sản phẩm rửa giải sau [HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{23}ClN_2O_5S$: 498,1016; thực nghiệm 499,1074 $(M+H)^+$].

Ví dụ 683 Axit (2S)-2-[($5R_a$)-(5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

0,2g axit (2S)-2-{[($5R_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic (Ví dụ 679) (0,4mmol) được hòa tan trong 2mL metanol khô và 20 µL axit sulfuric đặc được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô đặc, phần còn lại được hòa tan trong EtOAc và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được metyl (2S)-2-{[($5R_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm nữa.

Bước B:

Hỗn hợp của 0,232g sản phẩm của Bước A (0,45mmol), 0,13g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0,9mmol), 0,208g ditertbutyl azodicarboxylat (0,9mmol) và 0,301g resin triphenylphosphin liên kết với nhựa (3mmol/g, 0,9mmol) được khuấy trong 3mL toluen khô ở 50°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được lọc qua một lớp Xelit, lớp này được rửa bằng EtOAc và nước lọc được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 4mL metanol và 0,108g $LiOH \times H_2O$ (2,57mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 40 mM dung dịch NH_4OAc trong nước (pH điều chỉnh đến 4 với AcOH) và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 683. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$: 624,2173; thực nghiệm 625,2253 $(M+H)^+$.

Quy trình chung (XXIVa)

Bước A:

1 đương lượng của một dẫn xuất phenol, 2 đương lượng của một ancol thích hợp và 2 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluen khô (0,2 M trong phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước (1:1, 10mL/mmol) và 10 đương lượng $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom

lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 684 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIVa), etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6l) làm phenol và 2-piperazin-1-yletanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 684. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{33}ClN_4O_5S$: 620,1860; thực nghiệm 621,1944 (M+H).

Ví dụ 685 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXIVa), etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6l) làm phenol và 2-(morpholin-4-yl)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 685. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{32}ClN_3O_6S$: 621,1700; thực nghiệm 622,1776 (M+H).

Ví dụ 686 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-{3-flo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic
và
Ví dụ 687 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-flo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

522mg etyl (2R)-2-(5-iot-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 4k) (1,00mmol), 378mg 2-flo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5g) (1,50mmol), 73mg $PdCl_2$×dppf (0,10mmol) và 489mg Cs_2CO_3 (1,50mmol) được hòa tan trong 8mL dioxan và 2mL nước. Hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Phản ứng được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được một hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang.

Bước B:

Sử dụng quy trình chung (XXIVa) với sản phẩm của Bước A làm phenol và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp thu được ví dụ 686 và ví dụ 687. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ 686. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{35}FN_4O_5S$: 618,2312; thực nghiệm 619,2398 (M+H). Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 687. HRMS được tính toán đối với $C_{33}H_{35}FN_4O_5S$: 618,2312; thực nghiệm 619,2396 (M+H).

Ví dụ 688 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy) phenyl]propanoic

Bước A:

667mg etyl (2R)-2-[(5R_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6q) (1,00mmol), 262mg 2-(morpholin-4-yl)etanol (2,00mmol), và 525mg PPh_3 (2,00mmol) được hòa tan trong 5mL toluen khô, sau đó 461mg ditertbutyl azodicarboxylat (2,00mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột

nhanh sử dụng EtOAc và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[(5R_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-(2-morpholinoetoxy) phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong 35mL HCl (1,25 M trong EtOH) và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2h. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[(5R_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-(2-(morpholin-4-yl)etoxy)phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat.

Bước C:

Sản phẩm của Bước B (232mg, 0,34mmol) được hòa tan trong 2mL DMF, 138mg K_2CO_3 (1,0mmol) và 77mg 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong nitơ trong 7 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Este thu được được hòa tan trong 5mL dioxan-nước (1:1) và 142mg $LiOH \times H_2O$ (3,40mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 5 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 688. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{30}ClF_4N_3O_7S$: 735,1429; thực nghiệm 736,1469 (M+H)

Ví dụ 689 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic

Bắt đầu từ etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-tetrahydropyran-2-yloxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 6c) và sử dụng các bước như được mô tả trong ví dụ 688 thu được ví dụ 689. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{30}ClF_4N_3O_7S$: 735,1429; thực nghiệm 736,1501 (M+H).

Ví dụ 690 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[4-flo-2-(metoxymetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

2,816g 4-Clo-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 13) (5,00mmol), 1,634g etyl (2R)-3-[4-flo-2-(metoxymetoxy)phenyl]-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3bf) (6,00mmol) và 4,88g Cs_2CO_3 (15,0mmol) được nạp vào bình phản ứng 50mL. 15mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 35°C trong N_2 trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, pH được đưa đến 7 bằng HCl 2M, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[4-flo-2-(metoxymetoxy)phenyl]propanoat ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

Bước B:

1,075g sản phẩm của Bước A (1,35mmol), 0,856g 2-(5-flo-2-furyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (4,04mmol), 0,880g xesi carbonat (2,70mmol), và 99mg [1,1'-bis(diphenylphoshino)ferrocene]diclopalladium(II) (0,135mmol) được hòa tan trong 12mL dioxan và 3mL nước, và hỗn hợp được gia nhiệt trong argon ở 110°C trong 15 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và cô đặc. Phần còn

lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[4-flo-2-(metoxymetoxy) phenyl]propanoat. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{39}ClF_2N_4O_7S$: 756,2196044; thực nghiệm 757,2255 (M+H).

Bước C:

Bổ sung vào dung dịch của 350mg sản phẩm của Bước A (0,462mmol) trong 10mL metanol 200mg $LiOH \times H_2O$ (4,77mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được thu lại là ví dụ 690. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{35}ClF_2N_4O_7S$: 728,1883; thực nghiệm 729,1955 (M+H)

Ví dụ 691 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[4-flo-2-(pyrazin-2-ylmetoxy)phenyl]propanoic

Bước A:

35mL HCl (1,25 M trong EtOH) được bổ sung vào 396mg etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[4-flo-2-(metoxymetoxy)phenyl]propanoat (0,522mmol, sản phẩm của Bước B của ví dụ 690) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48h. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(4-flo-2-

hydroxyphenyl)propanoat. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{35}ClF_2N_4O_6S$: 712,1933897; thực nghiệm 713,2005 (M+H).

Bước B:

200mg sản phẩm của Bước A (0,281mmol), 61,8mg pyrazin-2-ylmetanol (0,562mmol) và 147mg PPh_3 (0,562mmol) được hòa tan trong 2mL toluen khô, sau đó 129mg ditertbutyl azodicarboxylat (0,562mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước C:

Sản phẩm của Bước B được hòa tan trong 4mL dioxan-nước (1:1) và 109mg $LiOH \times H_2O$ (2,60mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được thu lại là ví dụ 691. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{35}ClF_2N_6O_6S$: 776,1995; thực nghiệm 777,209 (M+H)

Ví dụ 692 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

200mg etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(5-flo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(4-flo-2-hydroxyphenyl) propanoat (Bước A của ví dụ 691, 0,281mmol), 22,7 µl metanol (0,562mmol) và 147mg PPh_3 (0,562mmol) được hòa tan trong 2mL toluen khô, sau đó 129mg ditertbutyl

azodicarboxylat (0,562mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong 4mL dioxan-nước (1:1) và 109mg $LiOH \times H_2O$ (2,60mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được thu lại là ví dụ 692. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{33}ClF_2N_4O_6S$: 698,1777; thực nghiệm 699,1846 (M+H)

Ví dụ 693 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(6-flopyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Bước A:

2,88g etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 26b) (4mmol), 1,80g [1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9du) (10mmol) và 2,62g PPh_3 được hòa tan trong toluen khô (0,2 M trong sản phẩm điều chế 26b), sau đó 2,30g ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C dưới không khí argon. Sau khi đạt được độ chuyển hóa thích hợp các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và este thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-

d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy]phenyl]propanoat.

Bước B:

1,35g sản phẩm của Bước A (1,5mmol), 254mg axit (6-flo-3-pyridyl)boronic (1,8mmol), 110mg $Pd(dppf)Cl_2$ (0,15mmol) và 1,59g xesi carbonat (4,5mmol) được hòa tan trong 10mL THF-nước (1:1). Hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(6-flo-3-pyridyl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]metoxy]phenyl] propanoat.

Bước C:

250mg sản phẩm của Bước B (0,29mmol) được hòa tan trong 3mL dioxan-nước (1:1, 10mL/mmol) và 122mg $LiOH \times H_2O$ (2,9mmol, 10 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 693. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{38}ClF_4N_7O_5S$: 839,2280; thực nghiệm 840,2366 (M+H)

Ví dụ 694 Axit (2R)-2-[($(5S_a)$-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Bước A:

416mg etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(6-flo-3-pyridyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm của Bước B của ví dụ 693) (0,48mmol), 112 µL 2-metoxyetanol (1,44mmol) và 464mg xesi carbonat (1,44mmol) được khuấy ở 70°C trong 5mL dry tert-butanol cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, sau đó được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[6-(2-metoxyetoxy)-3-pyridyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy]phenyl]propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước C của ví dụ 693; Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 694. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{45}ClF_3N_7O_7S$: 895,2742; thực nghiệm 896,2801 (M+H)

Ví dụ 695 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[6-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-3-yl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Bước A:

434mg etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(6-flo-3-pyridyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm của Bước B của ví dụ 693) (0,50mmol), 510 µL 2,2,2-trifloetanol (7,0mmol) và 489mg xesi carbonat (1,5mmol) được khuấy ở 70°C trong 5mL ^{t}BuOH khô cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung

dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-[6-(2,2,2-trifloetoxy)-3-pyridyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy]phenyl]propanoat.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước C của ví dụ 693; Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 695. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{40}ClF_6N_7O_6S$: 919,2353; thực nghiệm 920,2414 (M+H)

Ví dụ 696 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(6-metoxypyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Bước A:

450mg (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl] metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm của Bước A của ví dụ 693) (0,5mmol), 92mg axit (6-metoxy-3-pyridyl)boronic (0,6mmol), 37mg Pd(dppf)Cl_2 (0,05mmol) và 530mg xesi carbonat (1,5mmol) được hòa tan trong 5mL THF-nước (1:1) và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong bình phản ứng lò vi sóng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(6-metoxy-3-pyridyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy]phenyl]propanoat

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được thủy phân theo Bước C của ví dụ 693; Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 696. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{41}ClF_3N_7O_6S$: 851,2480; thực nghiệm 852,2514 (M+H)

Quy trình chung (XXVIIa)

Bước A:

1 đương lượng etyl (2R)-2-[5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flo-3-hydroxy-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl] propanoat (sản phẩm điều chế 28b), 2 đương lượng của một ancol thích hợp và 2 đương lượng PPh_3 được hòa tan trong toluen khô (0,2 M trong the phenol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước (1:1, 10mL/mmol) và 10 đương lượng $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải. Các chất đồng phân không đối quang được tách ở giai đoạn này.

Ví dụ 697 Axit (2R)-2-{[($5R_a$)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-{4-flo-3-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXVIIa) bắt đầu từ 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, ví dụ 697 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$: 828,2508; thực nghiệm 415,1324 (M+2H)

Ví dụ 698 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-{4-flo-3-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXVIIa) bắt đầu từ 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, ví dụ 698 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$: 828,2508; thực nghiệm 415,1343 (M+2H)

Ví dụ 699 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-{4-flo-3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXVIIa) bắt đầu từ 2-(morpholin-4-yl)etanol làm rượu thích hợp, ví dụ 699 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{39}ClFN_5O_8S$: 815,2192; thực nghiệm 408,6163 (M+2H)

Ví dụ 700 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-{4-flo-3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXVIIa) bắt đầu từ 2-(morpholin-4-yl)etanol làm rượu thích hợp, ví dụ 700 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{39}ClFN_5O_8S$: 815,2192; thực nghiệm 408,6173 (M+2H)

Ví dụ 701 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]-4-flophenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXVIIa) bắt đầu từ 2-(dimetylamino)etanol làm rượu thích hợp, ví dụ 701 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}ClFN_5O_7S$: 773,2086; thực nghiệm 387,6122 (M+2H)

Ví dụ 702 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]-4-flophenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXVIIa) bắt đầu từ 2-(dimetylamino)etanol làm rượu thích hợp, ví dụ 702 thu được là chất đồng phân không đối quang rửa giải sau. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{37}ClFN_5O_7S$: 773,2086; thực nghiệm 387,6114 (M+2H)

Quy trình chung (XXXIa)

Bước A:

1 đương lượng etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8m), 3 đương lượng của một ancol thích hợp và 3 đương lượng triphenyl phosphin được hòa tan trong toluen khô (20mL/mmol), sau đó 3 đương lượng ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước (1:1, 10mL/mmol) và 10 đương lượng $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng

sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 703 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIa) và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 703. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{39}ClF_2N_6O_6S$: 816,2308; thực nghiệm 817,2434 (M+H).

Ví dụ 704 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIa) và (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9da) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 704. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{41}ClF_2N_6O_5S$: 802,2516; thực nghiệm 803,2607 (M+H).

Ví dụ 705 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIa) và [2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bj) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 705. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{36}ClF_5N_6O_5S$: 854,2077; thực nghiệm 855,2121 (M+H).

Quy trình chung (XXXIIa)

Bước A:

1 đương lượng etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8k), 2 đương lượng của một ancol thích hợp và 2 đương lượng triphenyl phosphin được hòa tan trong toluen tuyệt đối (5mL/mmol), sau đó 2 đương lượng ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

Sản phẩm của Bước A được hòa tan trong dioxan-nước (1:1, 10mL/mmol) và 10 đương lượng LiOH×H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng 25 mM dung dịch NH_4HCO_3 trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 706 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIa) và (2-metoxypyrimidin-4-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 706. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{39}ClF_2N_6O_6S$: 816,2308; thực nghiệm 817,2389 (M+H)

Ví dụ 707 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIa) và [2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bj) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 707. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{36}ClF_5N_6O_5S$: 854,2077; thực nghiệm 855,2146 (M+H)

Ví dụ 708 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3,4-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIa) và (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9da) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 708. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{41}ClF_2N_6O_5S$: 802,2516; thực nghiệm 803,2561 (M+H)

Ví dụ 709 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(propan-2-yloxy)phenyl]propanoic

Bước A:

3,75g 5-brom-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1a) (10mmol), 2,44g 2-(3-flo-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (11mmol), 8,15g Cs_2CO_3 (25mmol), và 366mg $Pd(dppf)Cl_2$ (0,5mmol) được nạp vào bình phản ứng 250mL. 40mL THF và 40mL nước được bổ sung, và sau đó được khuấy qua đêm ở 70°C trong N_2. Bổ sung nước muối vào hỗn hợp phản ứng, pH được đưa đến 6 bằng HCl 2M và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 5-brom-4-clo-6-(3-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,04 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (td, 1H).

HRMS được tính toán đối với $C_{12}H_5ClFBrN_2S$: 341,9029; thực nghiệm 342,9093 (M+H).

Bước B:

2,62g sản phẩm của Bước A (7,6mmol), 3,78g etyl (2R)-2-hydroxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 3ae) (11,5mmol) và 7,46g Cs_2CO_3 (22,9mmol) được nạp vào bình phản ứng 250mL. 150mL tert-butanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[5-brom-6-(3-flophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy]phenyl] propanoat. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,67 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,40 (m, 4H), 7,22 (td, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,88 (td, 1H), 5,71 (dd, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 1,10 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{31}H_{26}BrFN_2O_5S$: 636,0730; thực nghiệm 637,0815 (M+H).

Bước C:

0,152g sản phẩm của Bước B (0,24mmol), 0,160g 2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (sản phẩm điều chế 5a) (0,60mmol), và 0,017g Ataphos (0,024mmol) được hòa tan trong 1,7mL 2-Me-THF, và 0,6mL tetrabutylammonium hydroxit (1M trong H_2O, 0,6mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Phản ứng được pha loãng với nước, Độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng cách bổ sung HCl 2M, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sau được thu lại là etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(3-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy]phenyl] propanoat. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,20-7,12 (m, 4H), 7,01-6,96 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 6,71 (td, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,43 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,04 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,04 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{32}ClFN_2O_6S$: 698,1654; thực nghiệm 699,1754 (M+H).

Bước D:

0,966g sản phẩm của Bước C (1,4mmol), 0,60g 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (4,1mmol) được hòa tan trong 20mL toluen khô, sau đó 1,38g PPh_3 polyme (3mmol/g, 4,1mmol) và 0,95g di-tert-butyl azodicarboxylat (4,1mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Polymer được lọc bỏ, toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(3-flophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(4-metoxyphenyl)metoxy]phenyl]propanoat. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,64 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,20-7,12 (m, 4H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,31 (dd, 1H), 5,42 (dd, 1H), 5,04 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,50 (dd, 1H), 2,46 (br s, 4H), 2,22 (br s, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,02 (t, 3H).

HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{46}ClFN_4O_6S$: 824,2811; thực nghiệm 825,2899 (M+H).

Bước E:

0,20g sản phẩm của Bước D (0,24mmol) được hòa tan trong 0,5mL DCM và làm mát đến 0°C. 4mL HBr (dung dịch 33 % trong axit axetic) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Nước được bổ sung và độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong 20mL EtOH và 0,2mL H_2SO_4 đặc được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu

được etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(3-flophenyl)thieno [2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{46}FN_4O_6S$: 704,2235; thực nghiệm 705,2307 (M+H).

Bước F:

95mg sản phẩm của Bước E (0,13mmol), 94mg PPh_3 (0,39mmol), 96mg ditertbutyl azodicarboxylat (0,39mmol) và 32 µL propan-2-ol (0,39mmol) được hòa tan trong 2mL toluen khô và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong 5mL MeOH, 252mg $LiOH \times H_2O$ (6,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm, nước được bổ sung vào phần còn lại, độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2M, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế via bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch NH_4HCO_3 25mM trong nước và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 709. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{40}ClFN_4O_5S$: 718,2392; thực nghiệm 719,2469 (M+H).

Ví dụ 710 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(3-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(4-metoxybenzyl) oxy]phenyl}propanoic

100mg sản phẩm của Bước D trong ví dụ 709 (0,12mmol) được hòa tan trong 5mL MeOH. 252mg $LiOH \times H_2O$ (6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm, nước được bổ sung, và độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng cách bổ sung HCl 2M. Sản phẩm kết tủa thô được lọc, làm khô và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch NH_4HCO_3 25mMtrong nước và MeCN làm dung

dịch rửa giải để thu được ví dụ 710. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{42}ClFN_4O_6S$: 796,2498; thực nghiệm 797,2565 (M+H).

Ví dụ 711 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-hydroxyphenyl)propanoic

100mg sản phẩm ở Bước E trong ví dụ 709 (0,14mmol) được hòa tan trong 5mL MeOH, 252mg $LiOH \times H_2O$ (6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm, nước được bổ sung, và độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng cách bổ sung HCl 2M. Sản phẩm thô kết tủa được lọc, được sấy khô và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 711. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{34}ClFN_4O_5S$: 676,1922; thực nghiệm 677,2005 (M+H).

Ví dụ 712 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Bước A:

266mg metyl (2R)-2-[6-brom-($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 22) (0,50mmol), 312mg 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (1,50mmol), 488mg Cs_2CO_3 (1,50mmol), và 54mg $Pd(dppf)Cl_2$ (0,075mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa 8mL 2-Me-THF và 1mL nước và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong 30 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Phản ứng được pha loãng với nước, độ pH được điều chỉnh khoảng 3-4 bằng cách bổ sung HCl 2M, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải thu được metyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(1-metylpyrazol-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat.

HRMS được tính toán đối với $C_{27}H_{23}ClN_4O_4S$: 534,1129; thực nghiệm 535,1210 (M+H).

Bước B:

99mg metyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(1-metylpyrazol-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-phenyl-propanoat (0,185mmol), 97mg PPh_3 (0.37mmol), 85mg ditertbutyl azodicarboxylat (0,37mmol) và 53mg 2-(morpholin-4-yl)etanol (0,37mmol) được hòa tan trong 3mL toluen khô và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong không khí nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải.

Bước C:

Sản phẩm của Bước B được thủy phân ở nhiệt độ phòng trong 5mL metanol-nước (9:1) chứa NaOH (5m/m%). Sau khi hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng với nước, độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách bổ sung HCl 2M, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng HPLC điều chế pha đảo tạo ra ví dụ 712. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{32}ClN_5O_5S$: 633,1813; thực nghiệm 634,1894 (M+H).

Ví dụ 713 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-{3-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

250mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 25) (0,40mmol), 315mg PPh_3 (1,20mmol) và 276mg ditertbutyl azodicarboxylat (1,20mmol) được hòa tan trong 3mL metanol. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong không khí nitơ trong 30 phút. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và sản phẩm

thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat. HRMS được tính toán đối với $C_{26}H_{24}ClIN_2O_5S$: 638,0139; thực nghiệm 639,0222 (M+H).

Bước B:

291mg sản phẩm của Bước A (0,40mmol), 352mg 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (1,60mmol), 652mg Cs_2CO_3 (2,00mmol) và 19mg $Pd(dppf)Cl_2$ (0,04mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa 2.4mL dioxan và 1.2mL nước, và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong 10 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Phản ứng được pha loãng với nước, độ pH được điều chỉnh khoảng 3-4 bằng cách cổ sung HCl 2M, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được etyl (2R)-2-[($5S_a$)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metyl-phenyl)-6-(3-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{29}ClN_2O_6S$: 604,1435; thực nghiệm 605,1518 (M+H).

Bước C:

146mg sản phẩm của Bước B (0,24mmol), 197mg PPh_3 (0,75mmol), 152mg ditertbutyl azodicarboxylat (0,75mmol) và 108mg 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol (0,75mmol) được hòa tan trong 4mL toluen khô và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong nitơ trong 30 phút. Hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và sản phẩm thô thu được được thủy phân ở nhiệt độ phòng trong 5mL metanol-nước (9:1) chứa NaOH (5m/m%). Sau khi hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng với nước, độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách bổ sung HCl 2M, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng HPLC điều chế pha đảo tạo ra ví dụ 713. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{39}ClN_4O_6S$: 702,2279; thực nghiệm 703,2362 (M+H).

Ví dụ 714 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(5-clo-2-metoxyphenyl)propanoic

Hỗn hợp chứa 200mg axit (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl) propanoic (Ví dụ 209) (0,30mmol) và 300mg NCS (2,25mmol) trong 5mL cloroform được khuấy qua đêm trong nitơ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra ví dụ 714. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{33}Cl_3N_4O_6S$: 730,1186; thực nghiệm 731,1251 (M+H).

Ví dụ 715 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-(thiophen-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

462mg etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 25) (0,8mmol), 336mg 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolan (1,6mmol), 58mg Pd(dppf)Cl_2 (0,08mmol), và 521mg xesi carbonat (1,6mmol) được hòa tan trong 8mL dioxan và 2mL nước và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ ở 110°C trong 7 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Nước được bổ sung vào phản ứng, độ pH được điều chỉnh đến khoảng 4-5 bằng HCl 2M, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na2SO4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và etyl axetat làm dung dịch rửa giải.

Bước B:

140mg sản phẩm ở Bước A (0,24mmol) được hòa tan trong 10mL MeOH, 202mg LiOH×H_2O (4,80mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với

nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40mM (pH được đưa đến 4 bằng AcOH) và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 715. HRMS được tính toán đối với $C_{27}H_{21}ClN_2O_5S_2$: 552,0580; thực nghiệm 553,0647 (M+H).

Ví dụ 716 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]phenyl}-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

và

Ví dụ 717 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]phenyl}-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

297mg 4-clo-5-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 1c) (1,00mmol), 398mg 2-(4-brom-3-clo-2-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (sản phẩm điều chế 5t) (1,20mmol), 73mg $PdCl_2$ × dppf (0,10mmol) và 978mg Cs_2CO_3 (3,00mmol) được hòa tan trong 10mL dioxan và 2.5mL nước, và được gia nhiệt trong nitơ ở 60°C trong 90 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 5-(4-brom-3-clo-2-metyl-phenyl)-4-clo-thieno[2,3-d]pyrimidin.

Bước B:

192mg sản phẩm của Bước A (0,51mmol) được hòa tan trong 5mL THF khô trong N_2 và được làm lạnh đến -78°C với đá-axeton khô. 308µL LDA (0,62mmol trong THF 2M, EtPh) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, sau đó 163mg iot (0,64mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với Et_2O, được rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký

cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 5-(4-brom-3-clo-2-metyl-phenyl)-4-clo-6-iot-thieno[2,3-d] pyrimidin.

Bước C:

50mg sản phẩm của Bước B (0,1mmol) được hòa tan trong 2mL dioxan, sau đó 72mg 2-(2,3-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,30mmol), 7,3mg $Pd(dppf)Cl_2$ (0,01mmol), 98mg Cs_2CO_3 (0,30mmol) và 0,5mL nước được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ đến 60°C trong 30 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải để thu được 5-(4-brom-3-clo-2-metyl-phenyl)-4-clo-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin.

Bước D:

165mg sản phẩm của Bước C được hòa tan trong 2mL isopropanol. 112mg etyl (2R)-2-hydroxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 3ad) (0.50mmol) và 326mg Cs_2CO_3 (1,00mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sau đó hỗn hợp được hòa tan trong 5mL MeOH, 141mg $LiOH \times H_2O$ (3,35mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40mM (pH được đưa đến 4 bằng AcOH) và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được axit (2R)-2-[5-(4-brom-3-clo-2-metyl-phenyl)-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-metoxyphenyl)propanoic dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

Bước E:

Bổ sung 1mL DIPA vào 77mg sản phẩm của Bước D (0,12mmol), 82mg 1-metyl-4-prop-2-ynyl-piperazin (0,60mmol), 2,7mg $Pd(OAc)_2$ (0,012mmol), 8,5mg $BuPAd_2$

(0,024mmol), và 2,3mg đồng(I) iodua (0,012mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong nitơ đến 120°C trong 40 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4OAc 40mM (pH được đưa đến 4 bằng AcOH) và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 716 và ví dụ 717. Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ 716. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{33}ClF_2N_4O_4S$: 702,1879; thực nghiệm 703,1963 (M+H). Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 717. HRMS được tính toán đối với $C_{37}H_{33}ClF_2N_4O_4S$: 702,1879; thực nghiệm 703,1947 (M+H).

Ví dụ 718 Axit (2R)-2-{[6-(5-clofuran-2-yl)-($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)propanoic

Bước A:

700mg 5-brom-4-clo-6-(5-clo-2-furyl)thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 2d) (2,0mmol), 581mg etyl (2R)-3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-2-hydroxy-propanoat (sản phẩm điều chế 3as) (2,4mmol) và 1,955g xesi carbonat (6,0mmol) được khuấy ở 70°C trong 10mL tertbutanol khô cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó 10mL nước, 947mg 1-[2-[2-clo-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5b) (2.4mmol) và 141mg AtaPhos (0.2mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong nitơ ở 60°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô cạn dưới áp suất giảm. Chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được etyl (2R)-2-[6-(5-clo-2-furyl)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl] thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)propanoat.

Bước B:

560mg sản phẩm của Bước A (0,75mmol) được hòa tan trong 20mL dioxan-nước (1:1) và 632mg $LiOH \times H_2O$ (15,1mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô cạn. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải; Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 718. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{33}Cl_2FN_4O_6S$: 714,1482; thực nghiệm 715,1553 (M+H).

Ví dụ 719 Axit (2R)-2-{[($5R_a$)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(prop-1-en-2-yl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

và

Ví dụ 720 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-(prop-1-en-2-yl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Bước A:

Hỗn hợp chứa 0,421g 4-Clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 24b) (1,0mmol), 0,207mL 2-isopropenyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,1mmol), 0,303g Ag_2CO_3 (1,1mmol), 0,173g $Pd(PPh_3)_4$ (0,15mmol), và 5mL 2-MeTHF được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong 15 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Phản ứng được pha loãng với 50mL DCM và hỗn hợp được lọc qua một miếng đệm xelit. Xelit được rửa bằng DCM và nước lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)-6-isopropenyl-thieno[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,95 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,77 (m 1H).

Bước B:

Hỗn hợp chứa 0,12g sản phẩm của Bước A (0,36mmol), 0,193g metyl (2R)-2-hydroxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 3ag) (1,07mmol), 0,466g Cs_2CO_3 (1,43mmol), và 4mL DMSO khô được gia nhiệt ở 80°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM và nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được hòa tan trong 10mL MeOH-THF (1:1), 227mg $LiOH \times H_2O$ (5,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 45°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dung dịch nước TFA dụng 0.1% và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 719, là chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn [HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{21}ClN_2O_3S$: 464,0961; thực nghiệm 465,1054 (M+H)], và ví dụ 720, là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn [HRMS được tính toán đối với $C_{25}H_{21}ClN_2O_3S$: 464,0961; thực nghiệm 465,1028 (M+H)].

Ví dụ 721 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-2-metylphenyl)-6-esau đóylthieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy}-3-phenylpropanoic

Bước A:

Hỗn hợp chứa 550mg 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin (sản phẩm điều chế 24b) (1,3mmol), 0,245mL 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (1,43mmol), 0,397g Ag_2CO_3 (1,43mmol), 0,227g $Pd(PPh_3)_4$ (0,195mmol), và 6mL 2-MeTHF được gia nhiệt trong nitơ ở 100°C trong 15 phút trong bình phản ứng lò vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng với 50mL DCM và hỗn hợp được lọc qua một miếng đệm xelit. Xelit được rửa bằng DCM và nước lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung dịch rửa giải thu được 4-clo-5-(3-clo-2-metyl-phenyl)-6-vinyl-thieno[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,94 (s, 1H), 7,59 (dm,

1H), 7,35 (t, 1H), 7,24 (dm, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,90 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 2,04 (s, 3H).

Bước B:

Hỗn hợp chứa 150mg sản phẩm của Bước A (0,47mmol), 0,252g metyl (2R)-2-hydroxy-3-phenyl-propanoat (sản phẩm điều chế 3ag) (1,4mmol), 0,456g Cs_2CO_3 (1,40mmol), và 5mL DMSO khô được gia nhiệt ở 80°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM và nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và các pha được tách ra. Lớp nước được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong 10mL MeOH-THF (1:1), 0,196g $LiOH \times H_2O$ (4,67mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 45°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước TFA 0.1% và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 721 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{24}H_{19}ClN_2O_3S$: 450,0805; thực nghiệm 451,0893 (M+H).

Quy trình chung (XXb)

Axit thích hợp được hòa tan trong rượu thích hợp (20mL/g) chứa 1% axit sulfuric đặc và hỗn hợp được khuấy ở 70°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được trung hòa bằng $NaHCO_3$, được chiết bằng DCM, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn dưới áp suất giảm. Este thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (XXc)

1 eq. từ axit thích hợp được hòa tan trong DMF (10mL /mmol), sau đó 1.1 eq. từ alkyl halogen thích hợp, 2eq. NaI và 2 eq. Cs_2CO_3 được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở

nhiệt độ phòng trong không khí N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (XXXIIIa)

1 eq. etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl] metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 30), 1,5 eq. axit boronic, 2eq. xesi carbonat, 0,05 eq. $Pd(OAc)_2$, và 0,05 eq. ^tBuX-Phos được nạp vào bình. 8mL/mmol THF và 2mL/mmol nước được bổ sung, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở 70°C dưới không khí argon cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được chất trung gian tương thích ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq. $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (XXXIIIb):

1eq. etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 31), 2eq. rượu thích hợp và 2eq. PPh_3 được hòa tan trong toluen khô (4mL /mmol), sau đó 2eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới

áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải. Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (25mL/mmol) và 10eq. LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (XXXIIIc)

1eq. etyl (2R)-2-[5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-iot-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl] metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 30), 3eq. alkyn thích hợp, 0.1 eq. CuI, 0.05 eq bis(triphenylphosphin) palladi(II) diclorua và DIPA (4mL/0.1mmol) được khuấy trong N_2 ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh. Sản phẩm được hòa tan trong dioxan : H_2O = 1:1 (25mL/mmol), và 10 eq. LiOH x H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được axit hóa bằng HCl 2M và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (XXXIV)

1eq. etyl (2R)-2-[5-brom-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 4v), 1,2 eq. dẫn xuất axit boronic thích hợp, 3 eq. xesi carbonat và 0,1 eq. AtaPhos được nạp vào bình. 2,5mL dioxan và 2,5mL nước được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 70°C dưới không khí argon cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ gom lại được sấy

khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH làm dung dịch rửa giải. Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan:nước 1:1 (8ml/mmol), 5eq. NaOH được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được axit hóa bằng HCl 2M và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (XXXV)

1 eq. etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-clo-4-hydroxy-2-metyl-phenyl)-6-(4-flophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl] propanoat (sản phẩm điều chế 6u), 3eq. rượu thích hợp, và 3eq. PPh_3 được hòa tan trong toluen khô (20mL /mmol), sau đó 3eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải. Bổ sung 10 eq. LiOH x H_2O, và dioxan:H_2O 1:1 (15mL /mmol) vào chất trung gian này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (XXXVI)

1 eq. etyl (2R)-2-[(5Sa)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-clopyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (0,24mmol sản phẩm điều chế 29), 2 eq. dẫn xuất axit boronic thích hợp, 0,04 eq. bis(triphenylphosphin)palladi(II) diclorua, 2M dung dịch

Na_2CO_3 (2,5mL/mmol) và dioxan (2,5mL/mmol) được khuấy trong không khí N_2 ở 90°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó LiOH x H_2O (416mg/mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được axit hóa bằng HCl 2M và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (XXXVII)

1 eq. paraformaldehyt và 3 eq. NaI được hòa tan trong DCM (10mL/mmol paraformaldehyt) và 2,5 eq. alkanoyl-clorua thích hợp được bổ sung (hòa tan trong 1mL/mmol DCM). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp sau đó được lọc và được cô cạn trong chân không.

Quy trình chung (XXXVIII)

1 eq. dẫn xuất phenol thích hợp, 3 eq. rượu thích hợp, và 3 eq. PPh_3 được hòa tan trong toluen khô (20mL /mmol), sau đó 3 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải. Bổ sung 10 eq. LiOH x H_2O, và dioxan:H_2O 1:1 (15mL /mmol) vào chất trung gian này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Quy trình chung (XXXIX)

1 eq. Sản phẩm điều chế 38, 3 eq. rượu thích hợp, và 3 eq. PPh_3 được hòa tan trong toluen khô (20mL /mmol), sau đó 3 eq. ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn

hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải. Bổ sung 10 eq. LiOH x H_2O, và dioxan:H_2O 1:1 (15mL /mmol) vào chất trung gian này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải.

Ví dụ 722 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

220mg (0,25mmol) ví dụ 30 được hòa tan trong 5mL DCM và được xử lý với BBr_3 (0,625mL, 1M trong DCM) ở 40°C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước, pH được điều chỉnh 7 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 722. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{42}ClFN_6O_6S$: 860,2559; thực nghiệm 431,1340 (M+2H).

Ví dụ 723 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(propan-2-yloxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit 2-isopropoxyphenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 723. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902,3029; thực nghiệm 452,1607 (M+2H).

Ví dụ 724 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit 2-(2-metoxyetoxy)phenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 724. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{48}ClFN_6O_7S$: 918,2978; thực nghiệm 460,1564 (M+2H).

Ví dụ 725 Axit (2R)-3-[2-({2-[2-(benzyloxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit 2-benzyloxyphenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 725. HRMS được tính toán đối với $C_{53}H_{48}ClFN_6O_6S$: 950,3029; thực nghiệm 476,1587 (M+2H).

Ví dụ 726 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-etylphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit 2-etylphenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 726. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{46}ClFN_6O_5S$: 872,2923; thực nghiệm 437,1541 (M+2H).

Ví dụ 727 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit 2-(triflometyl)phenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 727. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{41}ClF_4N_6O_5S$: 912,2484; thực nghiệm 913,2554 (M+H).

Ví dụ 728 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit 2-(hydroxymetyl)phenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 728. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; thực nghiệm 875,2804 (M+H).

Ví dụ 729 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [2-[4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ej) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 729. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{43}ClF_4N_6O_6S$: 942,2589; thực nghiệm 943,2636 (M+H).

Ví dụ 730 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-metoxypyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXVI) và axit 3-metoxypyridin-4-boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 730. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875,2668; thực nghiệm 438,6420 (M+2H).

Ví dụ 731 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXVI) và 2,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 731.

HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{45}ClFN_7O_5S$: 873,2875; thực nghiệm 437,6516 (M+2H).

Ví dụ 732 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(5,6-dimetylpyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXVI) và 2,3-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 732. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{45}ClFN_7O_5S$: 873,2875; thực nghiệm 473,6524 (M+2H).

Ví dụ 733 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,4-dimetoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit 2,4-dimetoxyphenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 733. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{46}ClFN_6O_7S$: 904,2821; thực nghiệm 453,1494 (M+2H).

Ví dụ 734 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(5-metoxy-2-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXVI) và 5-metoxy-2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 734. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{45}ClFN_7O_6S$: 889,2825; thực nghiệm 445,6481 (M+2H).

Ví dụ 735 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxypyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXVI) và axit 2-metoxypyridin-4-boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 735. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875,2668; thực nghiệm 438,6420 (M+2H).

Ví dụ 736 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(4-pyridylmetyl)pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ek) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 736. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{43}ClFN_7O_5S$: 847,2719; thực nghiệm 424,6432 (M+2H).

Ví dụ 737 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(2-metoxyphenyl)pyrazol-3-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9el) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 737. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{44}ClFN_6O_6S$: 862,2716; thực nghiệm 863,2783 (M+H).

Ví dụ 738 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-(2-metoxyphenyl)pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9em) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 738. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{44}ClFN_6O_6S$: 862,2716; thực nghiệm 863,2807 (M+H).

Ví dụ 739 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [[1-[(2-metoxyphenyl)metyl]pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9en) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 739. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{46}ClFN_6O_6S$: 876,2872; thực nghiệm 439,1519 (M+2H).

Ví dụ 740 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (Ia) và [1-[(2-metoxyphenyl)metyl]pyrazol-3-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9eo) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 740. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{46}ClFN_6O_6S$: 876,2872; thực nghiệm 439,1490 (M+2H).

Ví dụ 741 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-etyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIV) và 1-[2-[2-clo-3-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5u) làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 741 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{46}ClFN_6O_6S$: 888,2872; thực nghiệm 445,1515 (M+2H).

Ví dụ 742 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{2-brom-3-clo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIV) và 1-[2-[3-brom-2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5v) làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 742 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{41}BrClFN_6O_6S$: 938,1664; thực nghiệm 470,0914 (M+2H).

Ví dụ 743 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{2,3-diclo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIV) và 1-[2-[2,3-diclo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl]-4-metyl-piperazin (sản phẩm điều chế 5w) làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 743 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{41}Cl_2FN_6O_6S$: 894,2169; thực nghiệm 448,1157 (M+2H).

Ví dụ 744 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

657mg (0,95mmol) etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(piperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8o), 411mg (1,9mmol) 2[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl] metanol (sản phẩm điều chế 9bp) và 498mg (1,9mmol) triphenyl phosphin được hòa tan trong 25mL toluene tuyệt đối, sau đó 437mg (1,9mmol) ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải. Chất trung gian thu được được hòa tan trong 10mL dioxan-nước 1:1 và 420mg (10mmol) LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy

sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 744. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{42}N_6O_6FSCl$: 860,2559; thực nghiệm 431,1368 (M+2H).

Ví dụ 745 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

470mg (0,55mmol) etyl (2R)-2-[($5S_a$)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 10d), 231mg (1,65mmol) axit 2-flophenylboronic và 315mg (1,65mmol) đồng(I) thiophencarboxylat được hòa tan trong 10mL THF khô, sau đó 95mg (0,0825mmol) $Pd(PPh_3)_4$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan và metanol làm dung dịch rửa giải. Chất trung gian thu được được hòa tan trong 5mL dioxan-nước 1:1 và 231mg (5,5mmol) $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 745. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{43}ClF_2N_6O_5S$: 876,2672; thực nghiệm 439,1426 (M+2H).

Ví dụ 746 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-4-[2-(dietylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXV) và N,N-dietyletanolamin làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 746. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{40}ClF_2N_5O_5S$: 835,2407; thực nghiệm 836,2482 (M+H).

Ví dụ 747 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-{2-[etyl(metyl)amino]etoxy}-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXV) và 2-(N-metyl-etylamino)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 747. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{38}ClF_2N_5O_5S$: 821,225; thực nghiệm 822,2324 (M+H).

Ví dụ 748 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-{2-[xyclopropyl(metyl)amino]etoxy}-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXV) và 2-(xyclopropyl(metyl)amino)etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 748. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{38}ClF_2N_5O_5S$: 833,225; thực nghiệm 834,2344 (M+H).

Ví dụ 749 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

244mg (0,283mmol) ví dụ 30 được hòa tan trong 6mL DCM và được xử lý với 0,71mL BBr_3 (1M trong DCM) ở 40 °C cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp được pha loãng với nước, Độ pH được điều chỉnh đến 7 với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch

rửa giải để thu được ví dụ 749. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{40}ClFN_6O_6S$: 846,2403; thực nghiệm 424,1281 (M+2H).

Ví dụ 750 Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIa) và (1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dt) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 750. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{41}ClFN_5O_5S$: 757,2501; thực nghiệm 379,6326 (M+2H).

Ví dụ 751 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIb) và este pinacol của axit 2,5-dimetylpyridin-4-boronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 751. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{40}ClFN_6O_5S$: 818,2454; thực nghiệm 410,1319 (M+2H).

Ví dụ 752 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung IIa và [1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 752. HRMS được tính toán đối với $C_{39}H_{39}ClFN_5O_5S$: 743,2344; thực nghiệm 744,2422 (M+H).

Ví dụ 753 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIb) và axit 2-(2-metoxyetoxy)phenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 753. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_5O_7S$: 863,2556; thực nghiệm 864,2656 (M+H).

Ví dụ 754 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2-etoxyetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIa) và [1-(2-etoxyetyl)pyrazol-5-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9ep) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 754. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{41}ClFN_5O_6S$: 773,245; thực nghiệm 774,2551 (M+H).

Ví dụ 755 Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic

212mg (0,317mmol) etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-dimetylaminoetoxy]phenyl]-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (sản phẩm điều chế 8n), 147mg (0,95mmol) (1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dt) và 249mg (0,95mmol) triphenyl phosphin được hòa tan trong 10mL toluene tuyệt đối, sau đó 222mg (0,96mmol) ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải. Chất trung gian thu được được hòa tan trong 7mL dioxan và 7mL nước và 133mg (3,17mmol) LiOH × H_2O được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được

ví dụ 755. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{40}ClF_2N_5O_5S$: 775,2407; thực nghiệm 776,2498 (M+H).

Ví dụ 756 Etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (IIa) Bước A và [2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bp) làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 756. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}ClFN_5O_6S$: 847,2607; thực nghiệm 424,6386 (M+2H).

Ví dụ 757 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (IIb) và axit 2-flophenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 757. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{36}ClF_2N_5O_5S$: 807,2094; thực nghiệm 808,2171 (M+H).

Ví dụ 758 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-phenoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic
và
Ví dụ 759 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-phenoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIa) và axit 4-phenoxyphenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được tách ra là ví dụ 758 [HRMS được tính toán đối với $C_{53}H_{49}ClN_6O_7S$: 948,3072; thực nghiệm 475,1602 (M+2H)] và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn là ví dụ

759 [HRMS được tính toán đối với $C_{53}H_{49}ClN_6O_7S$: 948,3072; thực nghiệm 475,1602 (M+2H)].

Ví dụ 760 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

và

Ví dụ 761 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-metoxyphenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIa) và axit 4-metoxyphenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được tách ra là ví dụ 760 [HRMS theo tính toán đối với $C_{48}H_{47}ClN_6O_7S$: 886,2915; thực nghiệm 444,1536 (M+2H)] và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn là ví dụ 761 [HRMS theo tính toán đối với $C_{48}H_{47}ClN_6O_7S$: 886,2915; thực nghiệm 444,1525 (M+2H)].

Ví dụ 762 Axit (2R)-2-[(6-[4-(benzyloxy)phenyl]-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIa) và axit 4-benzyloxyphenylboronic làm dẫn xuất axit boronic thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được tách ra là ví dụ 762. HRMS theo tính toán đối với $C_{54}H_{51}ClN_6O_7S$: 962,3228; thực nghiệm 482,1698 (M+2H).

Ví dụ 763 Axit (2R)-2-[((5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

và

Ví dụ 764 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và N-(2-hydroxyetyl)morpholin làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được tách ra là ví dụ 763 [HRMS theo tính toán đối với $C_{53}H_{56}ClN_7O_8S$: 985,3600; thực nghiệm 493,6883 (M+2H)] và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn là ví dụ 764 [HRMS theo tính toán đối với $C_{53}H_{56}ClN_7O_8S$: 985,3600; thực nghiệm 493,6876 (M+2H)].

Ví dụ 765 AAxit (2R)-2-[((5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-(2-phenyletoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic
và
Ví dụ 766 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-(2-phenyletoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và 2-phenyletanol làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được tách ra là ví dụ 765 [HRMS theo tính toán đối với $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976,3385; thực nghiệm 489,1787 (M+2H] và chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn là ví dụ 766 [HRMS theo tính toán đối với $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976,3385; thực nghiệm 489,1743 (M+2H)].

Ví dụ 767 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-[(2-metylbenzyl)oxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và rượu 2-metylbenzyl làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 767 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS theo tính toán đối với $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976,3385; thực nghiệm 489,1774 (M+2H)

Ví dụ 768 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-[(4-metylbenzyl)oxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và rượu 4-metylbenzyl làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 768 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS theo tính toán đối với $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976,3385; thực nghiệm 489,1775 (M+2H).

Ví dụ 769 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và 2-pyridinmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 769 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS theo tính toán đối với $C_{53}H_{50}ClN_7O7S$: 963,3181; thực nghiệm 482,6681 (M+2H).

Ví dụ 770 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-[(4-metoxybenzyl)oxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và rượu 4-metoxybenzyl làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 770 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS theo tính toán đối với $C_{55}H_{53}ClN_6O_8S$: 992,3334; thực nghiệm 497,1725 (M+2H).

Ví dụ 771 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 771 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn.

HRMS theo tính toán đối với $C_{52}H_{51}ClN_8O_7S$: 966,329; thực nghiệm 484,1700 (M+2H)

Ví dụ 772 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-(pyridin-3-ylmetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và 3-pyridinmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 772 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS theo tính toán đối với $C_{53}H_{50}ClN_7O_7S$: 963,3181; thực nghiệm 482,6673 (M+2H).

Ví dụ 773 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-[(3-metylbenzyl)oxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và rượu 3-metylbenzyl làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 773 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS theo tính toán đối với $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976,3385; thực nghiệm 489,1780 (M+2H).

Ví dụ 774 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và 4-pyridinmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 774 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS theo tính toán đối với $C_{53}H_{50}ClN_7O_7S$: 963,3181; thực nghiệm 482,6644 (M+2H).

Ví dụ 775 Axit (2R)-2-[(6-{4-[(4-clobenzyl)oxy]phenyl}-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và 4-clobenzyl alcohol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 775 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS theo tính toán đối với $C_{54}H_{50}Cl_2N_6O_7S$: 996,2839; thực nghiệm 499,1510 (M+2H).

Ví dụ 776 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 776 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS theo tính toán đối với $C_{52}H_{51}ClN_8O_7S$: 966,329; thực nghiệm 484,1727 (M+2H).

Ví dụ Axit 777 (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-(thiophen-2-ylmetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và 2-thiophenmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 777 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS theo tính toán đối với $C_{52}H_{49}ClN_6O_7S_2$: 968,2793; thực nghiệm 485,1469 (M+2H).

Ví dụ 778 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-(thiophen-3-ylmetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIb) và 3-thiophenmetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 778 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS theo tính toán đối với $C_{52}H_{49}ClN_6O_7S_2$: 968,2793; thực nghiệm 485,1450 (M+2H).

Ví dụ 779 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic

216mg (0,25mmol) sản phẩm điều chế 32, 84mg (0,75mmol) (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol và 197mg (0,75mmol) PPh_3 được hòa tan trong 5mL toluen, sau đó 173mg (0,75mmol) ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH. Bổ sung 105mg LiOH x H_2O (2,5mmol), 5mL dioxan và 5mL H_2O vào chất trung gian này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải thu được ví dụ 779 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{46}ClF_3N_8O_6S$: 930,2902; thực nghiệm 466,1531 (M+2H).

Ví dụ 780 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-{4-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic

215mg (0,27mmol) sản phẩm điều chế 33, 92mg (0,82mmol) (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol và 215mg (0,82mmol) PPh_3 được hòa tan trong 5mL toluen, sau đó 189mg (0,82mmol) ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH. Bổ sung 113mg LiOH x H_2O (2,7mmol), 5mL dioxan và 5mL H_2O vào chất trung gian này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối,

được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 780. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{42}ClF_3N_6O_6S$: 850,2527; thực nghiệm 426,1333 (M+2H).

Ví dụ 781 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIc) và 4-phenyl-1-butyn làm alkyn thích hợp, thu được ví dụ 781 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{51}H_{49}ClN_6O_6S$: 908,3123; thực nghiệm 455,1646 (M+2H).

Ví dụ 782 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIc) và phenyl propargyl ete làm alkyn thích hợp, ví dụ 782 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{50}H_{47}N_6O_7SCl$: 910,2915; thực nghiệm 456,1537 (M+2H).

Ví dụ 783 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-phenylpent-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIc) và 5-phenyl-1-pentyn làm alkyn thích hợp, thu được ví dụ 783 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{52}H_{51}ClN_6O_6S$: 922,3279; thực nghiệm 462,1712 (M+2H).

Ví dụ 784 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIc) và metyl propargyl ete làm alkyn thích hợp, thu được ví dụ 784 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{45}ClN_6O_7S$: 848,2759; thực nghiệm 425,1431 (M+2H).

Ví dụ 785 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[4-(morpholin-4-yl)but-1-yn-1-yl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIc) và 4-(3-butyn-1-yl)-morpholin làm alkyn thích hợp, thu được ví dụ 785 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{52}ClN_7O_7S$: 917,3337; thực nghiệm 459,6732 (M+2H).

Ví dụ 786 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-[3-(morpholin-4-yl)prop-1-yn-1-yl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIIIc) và 4-(prop-2-yn-1-yl)morpholin làm alkyn thích hợp, thu được ví dụ 786 là chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{50}ClN_7O_7S$: 903,3181; thực nghiệm 452,6657 (M+2H).

Ví dụ 787 metyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXb) với ví dụ 30 làm axit thích hợp và MeOH làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 787. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{46}ClFN_6O_6S$: 888,2872; thực nghiệm 889,2942 (M+H).

Ví dụ 788 propan-2-yl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXb) với ví dụ 30 làm axit thích hợp và 2-propanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 788. HRMS được tính toán đối với $C_{50}H_{50}ClFN_6O_6S$: 916,3185; thực nghiệm 459,1679 (M+2H).

Ví dụ 789 2-metoxyetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXb) với ví dụ 30 làm axit thích hợp và 2-metoxyetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 789. HRMS được tính toán đối với $C_{50}H_{50}ClFN_6O_7S$: 932,3134; thực nghiệm 467,1658 (M+2H).

Ví dụ 790 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXa) với ví dụ 745 làm axit thích hợp, thu được ví dụ 790. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{47}ClF_2N_6O_5S$: 904,2985; thực nghiệm 905,3029 (M+H).

Ví dụ 791 etyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXa) và ví dụ 70 làm axit thích hợp, thu được ví dụ 791. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{50}ClFN_6O_5S$: 840,3236; thực nghiệm 841,3319 (M+H).

Ví dụ 792 etyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat

260mg (0,4mmol) etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-prop-1-ynyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8i), 185mg (1,2mmol) (1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (sản phẩm điều chế 9dt) và 276mg (1,2mmol) triphenyl phosphin được hòa tan trong 7ml toluen tuyệt đối, sau đó 315mg (1,2mmol) ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 792. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{49}ClN_6O_5S$: 756,2861; thực nghiệm 393,1677 (M+2H).

Ví dụ 793 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXa) với ví dụ 722 làm axit thích hợp, thu được ví dụ 793. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{46}ClFN_6O_6S$: 888,2872; thực nghiệm 889,2902

Ví dụ 794 etyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXa) với ví dụ 750 làm axit thích hợp, thu được ví dụ 794. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{45}ClFN_5O_5S$: 785,2814; thực nghiệm 393,6469 (M+2H).

Ví dụ 795 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

657mg (0,95mmol) etyl (2R)-2-[(5S_a)-[3-clo-2-metyl-4-[2-(piperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-(2-hydroxyphenyl) propanoat (sản phẩm điều chế 8o), 411mg (1,9mmol) 2-[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl] metanol (sản phẩm điều chế 9bp) và 498mg (1,9mmol) triphenyl phosphin được hòa tan trong 25mL toluene tuyệt đối, sau đó 437mg (1,9mmol) ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat và metanol làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 795. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{46}ClFN_6O_6S$: 888,2872; thực nghiệm 445,1502 (M+2H).

Ví dụ 796 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXa) với ví dụ 724 làm axit thích hợp, thu được ví dụ 796. HRMS được tính toán đối với $C_{51}H_{52}ClFN_6O_7S$: 946,3291; thực nghiệm 474,1723 (M+2H).

Ví dụ 797 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXa) với ví dụ 114 làm axit thích hợp, thu được ví dụ 797. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{45}ClF_2N_6O_5S$: 890,2829; thực nghiệm 446,1503 (M+2H).

Ví dụ 798 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXa) với ví dụ 749 làm axit thích hợp, thu được ví dụ 798. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; thực nghiệm 875,2812 (M+H).

Ví dụ 799 2-metoxyetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 757 làm axit thích hợp và 2-brometyl metyl ete làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 799. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{42}ClF_2N_5O_6S$: 865,2512; thực nghiệm 866,2581 (M+H).

Ví dụ 800 2-metoxyetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXb) với ví dụ 753 làm axit thích hợp và 2-metoxyetanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 800. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{49}ClFN_5O_8S$: 921,2974; thực nghiệm 461,6576 (M+2H).

Ví dụ 801 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-{2-[etyl(metyl)amino]etoxy}-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXa) với ví dụ 747 làm axit thích hợp, thu được ví dụ 801. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{42}ClF_2N_5O_5S$: 849,2563; thực nghiệm 850,2645 (M+H).

Ví dụ 802 2-metoxyetyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 750 làm axit thích hợp và 2-brometyl metyl ete làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 802. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{47}ClFN_5O_6S$: 815,2919; thực nghiệm 816,3029 (M+H).

Ví dụ 803 2-metoxyetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-{2-[etyl(metyl)amino]etoxy}-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 747 làm axit thích hợp và 2-brometyl metyl ete làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 803. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClF_2N_5O_6S$: 879,2669; thực nghiệm 880,2722 (M+H).

Ví dụ 804 etyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXa) với ví dụ 755 làm axit thích hợp, thu được ví dụ 804. HRMS được tính toán đối với $C_{42}H_{44}ClF_2N_5O_5S$: 803,272; thực nghiệm 804,2792 (M+H).

Ví dụ 805 2-metoxyetyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 755 làm axit thích hợp và 2-brometyl metyl ete làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 805. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{46}ClF_2N_5O_6S$: 833,2825; thực nghiệm 834,2926 (M+H).

Ví dụ 806 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXa) với ví dụ 753 làm axit thích hợp, thu được ví dụ 806. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{47}ClFN_5O_7S$: 891,2869; thực nghiệm 446,6493 (M+2H).

Ví dụ 807 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXa) với ví dụ 757 làm axit thích hợp, thu được ví dụ 807. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{40}ClF_2N_5O_5S$(.HCl): 835,2407; thực nghiệm 836,2449 (M+H).

Ví dụ 808 2,2,2-trifloetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

250mg (0,286mmol) ví dụ 30 được hòa tan trong 10mL DCM, sau đó 41 µL (0,572mmol) 2,2,2-trifloetanol, 223mg (0,429mmol) PyBOP và 80 µl (0,572mmol)

trietylamin được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong không khí N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 808. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{45}ClF_4N_6O_6S$: 956,2746; thực nghiệm 957,2821 (M+H).

Ví dụ 809 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

438mg (0,5mmol) ví dụ 30, 134mg (1mmol) 5-indanol, và 140 µl (1mmol) trietylamin được hòa tan trong 10mL DCM, sau đó 520mg (1mmol) PyBOP được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong không khí N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 809. HRMS được tính toán đối với $C_{56}H_{52}ClFN_6O_6S$: 990,3342; thực nghiệm 496,1739 (M+2H).

Ví dụ 810 {[(2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl) etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxy phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoyl]oxy}metyl 2,2-dimetylpropanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 30 làm axit thích hợp và clometyl pivalat làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 810. HRMS được tính toán đối với $C_{53}H_{54}ClFN_6O_8S$: 988,3396; thực nghiệm 495,175 (M+2H).

Ví dụ 811 (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl) propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 30 làm axit thích hợp và 4-clometyl-5-metyl-1,3-dioxol-2-on làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 811. HRMS được tính toán đối với $C_{52}H_{48}ClFN_6O_9S$: 986,2876; thực nghiệm 494,1504 (M+2H).

Ví dụ 812 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 30 làm axit thích hợp và 2-clo-N,N-dimetylaxetamit làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 812. HRMS được tính toán đối với $C_{51}H_{51}ClFN_7O_7S$: 959,3243; thực nghiệm 480,6699 (M+2H).

Ví dụ 813 2-(dimetylamino)etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

500mg (0,571mmol) ví dụ 30 được hòa tan trong 3mL DCM, sau đó 102mg (1,142mmol) N,N-dimetyletanolamin, 594mg (1,142mmol) PYBOP và 160 µl (1,142mmol) trietylamin được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong không khí N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước, được xử lý với $NaHCO_3$ và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 813. HRMS được tính toán đối với $C_{51}H_{53}ClFN_7O_6S$: 945,3451; thực nghiệm 473,6805 (M+2H).

Ví dụ 814 2-(2-metoxyetoxy)etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 30 làm axit thích hợp và 1-brom-2-(2-metoxyetoxy)etan làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 814. HRMS được tính toán đối với $C_{52}H_{54}ClFN_6O_8S$: 976,3396; thực nghiệm 489,1763 (M+2H).

Ví dụ 815 octyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 30 làm axit thích hợp và 1-bromoctan làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 815. HRMS được tính toán đối với $C_{55}H_{60}N_6O_6FSCl$: 986,3968, thực nghiệm: 987,4025 (M+H)

ví dụ 816 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 114 làm axit thích hợp và 2-clo-N,N-dimetylaxetamit làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 816. HRMS được tính toán đối với $C_{50}H_{48}ClF_2N_7O_6S$: 947,3043; thực nghiệm 948,3137 (M+H).

Ví dụ 817 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 750 làm axit thích hợp và 2-clo-N,N-dimetylaxetamit làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 817. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{48}ClFN_6O_6S$: 842,3029; thực nghiệm 422,1599 (M+2H).

Ví dụ 818 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 757 làm axit thích hợp và 2-clo-N,N-dimetylaxetamit làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 818. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{43}ClF_2N_6O_6S$: 892,2621; thực nghiệm 893,2671 (M+H).

Ví dụ 819 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetyl amino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 753 làm axit thích hợp và 2-clo-N,N-dimetylaxetamit làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 819. HRMS được tính toán đối với $C_{50}H_{50}ClFN_6O_8S$: 948,3083; thực nghiệm 475,1624 (M+2H).

Ví dụ 820 (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 750 làm axit thích hợp và 4-clometyl-5-metyl-1,3-dioxol-2-on làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 820. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{45}ClFN_5O_8S$: 869,2661; thực nghiệm 870,2700 (M+H).

Ví dụ 821 {[(2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoyl]oxy}metyl 2,2-dimetylpropanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 750 làm axit thích hợp và clometyl pivalat làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 821. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{51}ClFN_5O_7S$: 871,3182; thực nghiệm 872,3248 (M+H).

Ví dụ 822 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-{2-[etyl(metyl)amino]etoxy}-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 747 làm axit thích hợp và 2-clo-N,N-dimetylaxetamit làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 822. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{45}ClF_2N_6O_6S$: 906,2778; thực nghiệm 907,2874 (M+H).

Ví dụ 823 (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-{2-[etyl(metyl)amino]etoxy}-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 747 làm axit thích hợp và 4-clometyl-5-metyl-1,3-dioxol-2-on làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 823. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{42}ClF_2N_5O_8S$: 933,2411; thực nghiệm 934,2522 (M+H).

Ví dụ 824 (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 755 làm axit thích hợp và 4-clometyl-5-metyl-1,3-dioxol-2-on làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 824. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{44}ClF_2N_5O_8S$: 887,2567; thực nghiệm 888,2638 (M+H).

Ví dụ 825 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(2,3-diflophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) với ví dụ 755 làm axit thích hợp và 2-clo-N,N-dimetylaxetamit làm alkyl halogenua thích hợp, thu được ví dụ 825. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{47}ClF_2N_6O_6S$: 860,2935; thực nghiệm 861,2966 (M+H).

Ví dụ 826 Axit (2R)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

1 eq. etyl (2R)-2-[(5R_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanyl pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 10e), 3,0 eq. [2-(2-metoxy phenyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bp) và 3,0 eq. đồng(I) thiophencarboxylat được hòa tan trong THF khô (0.1M trong sản phẩm điều chế 10e), sau đó 0,15 eq. $Pd(PPh_3)_4$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan và metanol làm dung dịch rửa giải. Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 826. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; thực nghiệm 438,1443 (M+2H).

Ví dụ 827 Axit (2S)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

và

Ví dụ 828 Axit (2S)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-

yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

1 eq. etyl (2S)-2-[(5-[3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[(2-metylsulfanylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl]propanoat (sản phẩm điều chế 10f), 3,0 eq. [2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metanol (sản phẩm điều chế 9bp) và 3,0 eq. đồng(I) thiophencarboxylat được hòa tan trong THF khô (0,1M trong sản phẩm điều chế 10f), sau đó 0,15 eq. $Pd(PPh_3)_4$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong nitơ cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được cô cạn dưới áp suất giảm và chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan và metanol làm dung dịch rửa giải. Chất trung gian thu được được hòa tan trong dioxan-nước 1:1 (10mL/mmol) và 10 eq $LiOH \times H_2O$ được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 5mM và MeCN làm dung dịch rửa giải. Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được tách ra là ví dụ 827. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; thực nghiệm 438,1437 (M+2H).
Chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được tách ra là ví dụ 828. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; thực nghiệm 438,1422 (M+2H).

Ví dụ 829 etyl (2S)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 827 và Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 829. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902,3029; thực nghiệm 452,1575 (M+2H).

Ví dụ 830 etyl (2R)-2-{[($5R_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-

yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 826 và Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 830. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902,3029; thực nghiệm 452,1574 (M+2H).

Ví dụ 831 etyl (2S)-2-{[(5R_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Bắt đầu từ ví dụ 828 và Sử dụng quy trình chung (XXa), thu được ví dụ 831. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902,3029; thực nghiệm 903,3066 (M+H).

Ví dụ 832 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic

1 eq. ví dụ 857 và 10 eq. LiOH x H_2O được hòa tan trong H_2O:dioxan (10mL/mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp sau đó axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 832. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{39}ClFN_5O_6S$: 819,2294, thực nghiệm: 820,2373 (M+H).

Ví dụ 833 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

319mg (0,41mmol) sản phẩm điều chế 6v, 256mg (1,64mg) sản phẩm điều chế 34, và 323mg (1,23mmol) PPh_3 được hòa tan trong 4mL toluen khô, sau đó 283mg

(1,23mmol) ditertbutyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong N_2 cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Toluen được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải. Bổ sung 10 eq. LiOH x H_2O, và dioxan:H_2O 1:1 (15mL /mmol) vào chất trung gian này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 833 là chất đồng phân không đối quang được rửa giải sớm hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{44}ClFN_6O_6S$: 886,2715., thực nghiệm: 444,1449 (M+H).

Ví dụ 834 Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-iotthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

1 eq. Sản phẩm điều chế 30 và 10 eq. LiOH x H_2O được hòa tan trong H_2O : dioxan (10mL/mmol)and được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 834 là chất đồng phân không đối quang được rửa giải muộn hơn. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{40}ClIN_6O_6S$: 906,1463, thực nghiệm: 454,0789 (M+2H).

Ví dụ 835 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(2-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

90,7mg ví dụ 834 (0,1mmol), 26,6mg 2-(2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,12mmol), 97.7mg xesi carbonat (0,3mmol), 1,12mg $Pd(OAc)_2$ (5mol%) và 4,25mg ^tBuX-Phos (10mol%) được nạp vào lọ 4mL. Bổ sung 0,5mL dioxan và 0.5mL nước, và sau đó được khuấy trong 40 phút ở 70°C dưới không khí argon. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Mg_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 835. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}N_6O_6FSCl$: 874,2715, thực nghiệm: 438,1430 (M+2H).

Ví dụ 836 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(3-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

90,7mg ví dụ 834 (0,1mmol), 26,6mg 2-(3-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolane (0,12mmol), 97,7mg xesi carbonat (0,3mmol), 1,12mg $Pd(OAc)_2$ (5mol%) và 4,25mg ^tBuX-Phos (10mol%) được nạp vào lọ 4mL. Bổ sung 0,5mL dioxan và 0,5mL nước, và sau đó được khuấy trong 40 phút ở 70°C dưới không khí argon. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan, pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Mg_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 836. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}N_6O_6FSCl$: 874,2715, thực nghiệm: 438,1443 (M+2H).

Ví dụ 837 Axit (2R)-2-{[5-{3-clo-2-metoxy-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIX) và metanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 837. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{44}N_6O_7FSCl$: 890,2665, thực nghiệm: 446,1408 và 446,1416 đối với hai chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 838 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[($^2H_3$)metyloxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic

1 eq. ví dụ 839 và 10 eq. LiOH x H_2O được hòa tan trong H_2O : dioxan (10mL/mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 838. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{41}ClD_3FN_6O_6S$: 877,2904, thực nghiệm: 878,2997 (M+H).

Ví dụ 839 etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[($^2H_3$)metyloxy]phenyl}pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoat

Sử dụng quy trình chung (Ib - Bước A) và sản phẩm điều chế 9er làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 839. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{45}ClD_3FN_6O_6S$: 905,3217, thực nghiệm: 906,3288 (M+H).

Ví dụ 840 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoic

1 eq. ví dụ 842 và 10 eq. LiOH x H_2O được hòa tan trong H_2O : dioxan (10mL/mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô

được tinh chế sử dụng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 840. HRMS được tính toán đối với $C_{30}H_{24}ClFN_2O_5S$: 578,1078, thực nghiệm: 579,1140 (M+H).

Ví dụ 841 Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

1 eq. ví dụ 843 và 10 eq. LiOH x H_2O được hòa tan trong H_2O : dioxan (10mL/mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 841. HRMS được tính toán đối với $C_{41}H_{32}ClFN_4O_6S$: 762,1715, thực nghiệm: 763,1787 (M+H).

Ví dụ 842 etyl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

1,40g (2,36mmol) sản phẩm điều chế 8l, 1,55g (5,90mmol) PPh_3, 250 µl MeOH và 20mL toluen được làm lạnh đến 0°C và 1,36g (5,90mmol) di-tert-butyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan-EtOAc-MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 842. HRMS được tính toán đối với $C_{32}H_{28}ClFN_2O_5S$: 606,1392, thực nghiệm: 607,1479 (M+H).

Ví dụ 843 etyl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

1,40g (2,36mmol) sản phẩm điều chế 8l, 1,55g (5,90mmol) PPh_3, 1,27g (5,90mmol) sản phẩm điều chế 9bp và 20mL toluen được làm lạnh đến 0°C và 1,36g (5,90mmol) di-tert-butyl azodicarboxylat được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan-EtOAc-MeOH làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 843. HRMS được tính toán đối với $C_{43}H_{36}ClFN_4O_6S$: 790,2028, thực nghiệm: 791,2123 (M+H).

Ví dụ 844 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 1 làm axit thích hợp và 2-clo-N,N-dimetylaxetamit làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 844. HRMS được tính toán đối với $C_{40}H_{43}N_5O_6FSCl$: 775,2607, thực nghiệm: 776,2689 (M+H).

Ví dụ 845 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 840 làm axit thích hợp và 2-clo-N,N-dimetylaxetamit làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 845. HRMS được tính toán đối với $C_{34}H_{31}ClFN_3O_6S$: 663,1606, thực nghiệm: 664,1709 (M+H).

Ví dụ 846 {[(2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoyl]oxy}metyl 2,2-dimetylpropanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 840 làm axit thích hợp và clometyl pivalat làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 846. HRMS được tính toán đối với $C_{36}H_{34}ClFN_2O_7S$: 692,1759, thực nghiệm: 693,1793 (M+H).

Ví dụ 847 octyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 841 làm axit thích hợp và 1-brom-octan làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 847. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{48}ClFN_4O_6S$: 874,2967, thực nghiệm: 875,3002 (M+H).

Ví dụ 848 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 841 làm axit thích hợp và 2-clo-N,N-dimetylaxetamit làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 848. HRMS được tính toán đối với $C_{45}H_{39}ClFN_5O_7S$: 847,2243, thực nghiệm: 848,2276 (M+H).

Ví dụ 849 {[(2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoyl]oxy}metyl 2,2-dimetylpropanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 841 làm axit thích hợp và clometyl pivalat làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 849. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{42}ClFN_4O_8S$: 876,2396, thực nghiệm: 877,2450 (M+H).

Ví dụ 850 octyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 1 làm axit thích hợp và 1-brom-octan làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 850. HRMS được tính toán đối với $C_{44}H_{52}ClFN_4O_5S$: 802,3331, thực nghiệm: 803,3381 (M+H).

Ví dụ 851 octyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 840 làm axit thích hợp và 1-brom-octan làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 851. HRMS được tính toán đối với $C_{38}H_{40}ClFN_2O_5S$: 690,2330, thực nghiệm: 691,2373 (M+H).

Ví dụ 852 (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 840 làm axit thích hợp và 4-clometyl-5-metyl-1,3-dioxol-2-on làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 852. HRMS được tính toán đối với $C_{35}H_{28}ClFN_2O_8S$: 690,1239, thực nghiệm: 691,1323 (M+H).

Ví dụ 853 (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-4-metoxy-2-metylphenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 841 làm axit thích hợp và 4-clometyl-5-metyl-1,3-dioxol-2-on làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 853. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{36}ClFN_4O_9S$: 874,1876, thực nghiệm: 875,1976 (M+H).

Ví dụ 854 {[(2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoyl]oxy}metyl 2,2-dimetylpropanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 114 làm axit thích hợp và clometyl pivalat làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 854. HRMS được tính toán đối với $C_{52}H_{51}ClF_2N_6O_7S$: 976,3196, thực nghiệm: 977,3262 (M+H).

Ví dụ 855 (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 114 làm axit thích hợp và 4-clometyl-5-metyl-1,3-dioxol-2-on làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 855. HRMS được tính toán đối với $C_{51}H_{45}ClF_2N_6O_8S$: 974,2676, thực nghiệm: 488,1406 (M+2H).

Ví dụ 856 etyl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung (Ib) và axit 2-(hydroxymetyl)phenylboronic làm axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 856. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902,3029, thực nghiệm: 903,3076 (M+H).

Ví dụ 857 etyl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung (IIb) và axit 2-(hydroxymetyl)phenylboronic làm axit boronic thích hợp, thu được ví dụ 857. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{43}CFN_5O_6S$: 847,2607, thực nghiệm: 848,2649 (M+H).

Ví dụ 858 1-(acetyloxy)etyl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-

metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 30 làm axit thích hợp và 1-iotetyl axetat (sản phẩm điều chế 35a) làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 858. HRMS được tính toán đối với $C_{51}H_{50}ClFN_6O_8S$: 960,3083, thực nghiệm: 481,1627 và 481,1617 đối với hai chất đồng phân không đối quang (M+2H).

Ví dụ 859 1-{[(2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoyl]oxy}etyl 2,2-dimetylpropanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 30 làm axit thích hợp và 1-iotetyl 2,2-dimetylpropanoat (sản phẩm điều chế 35b) làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 859. HRMS được tính toán đối với $C_{54}H_{56}ClFN_6O_8S$: 1002,3553, thực nghiệm: 502,1852 (M+2H).

Ví dụ 860 1-(propanoyloxy)etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 30 làm axit thích hợp và 1-iotetyl propanoat (sản phẩm điều chế 35c) làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 860. HRMS được tính toán đối với $C_{52}H_{52}ClFN_6O_8S$: 974,324, thực nghiệm: 488,1701 và 488,1717 đối với hai chất đồng phân không đối quang (M+2H).

Ví dụ 861 1-[(2-metylpropanoyl)oxy]etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 30 làm axit thích hợp và 1-iotetyl 2-metylpropanoat (sản phẩm điều chế 35d) làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 861. HRMS được tính toán đối với $C_{53}H_{54}ClFN_6O_8S$: 988,3397, thực nghiệm: 495,1767 và 495,1793 đối với hai chất đồng phân không đối quang (M+2H).

Ví dụ 862 (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 753 làm axit thích hợp và 4-clometyl-5-metyl-1,3-dioxol-2-on làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 862. HRMS được tính toán đối với $C_{51}H_{47}ClFN_5O_{10}S$: 975,2716, thực nghiệm: 488,6412 (M+2H).

Ví dụ 863 (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 757 làm axit thích hợp và 4-clometyl-5-metyl-1,3-dioxol-2-on làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 863. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{40}ClF_2N_5O_8S$: 919,2254, thực nghiệm: 920,2332 (M+H).

Ví dụ 864 1-[(metoxyacetyl)oxy]etyl (2R)-2-{[5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat

Sử dụng quy trình chung (XXc) và ví dụ 30 làm axit thích hợp và sản phẩm điều chế 35e làm alkyl-halogenua thích hợp, thu được ví dụ 864. HRMS được tính toán đối với

$C_{52}H_{52}ClFN_6O_9S$: 990,3189, thực nghiệm: 496,1674 và 496,1678 đối với hai chất đồng phân không đối quang (M+2H).

Ví dụ 865 Axit (2R)-2-{[5-{3-clo-2-etoxy-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIX) và etanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 865. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{46}ClFN_6O_7S$: 904,2821, thực nghiệm: 453,1487 và 453,1491 đối với hai chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 866 Axit (2R)-2-{[5-{3-clo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-2-(propan-2-yloxy)phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXIX) và isopropanol làm rượu thích hợp, thu được ví dụ 866. HRMS được tính toán đối với $C_{49}H_{48}ClFN_6O_7S$: 918,2978, thực nghiệm: 460,1568 và 460,1573 đối với hai chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 867 Axit (2R)-2-{[5-{3-clo-2-hydroxy-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

1 eq. Sản phẩm điều chế 38, 10 eq. LiOH x H_2O, và dioxan : H_2O 1 : 1 (15mL /mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với nước muối, được trung hòa bằng HCl 2M, được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 867. HRMS được tính toán đối với $C_{46}H_{42}ClFN_6O_7S$: 876,2509, thực nghiệm: 439,1343 (M+2H).

Ví dụ 868 Axit (2R)-2-{[5-{3-clo-2-xyano-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXVIII) và sản phẩm điều chế 36 làm dẫn xuất phenol thích hợp và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, chất đồng phân không đối quang rửa giải sớm hơn được thu hồi là ví dụ 868. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{41}ClFN_7O_6S$: 885,2512; thực nghiệm 443,6351 (M+2H).

Ví dụ 869 Axit (2R)-2-{[5-{3-clo-2-xyano-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Sử dụng quy trình chung (XXXVIII) và sản phẩm điều chế 36 làm dẫn xuất phenol thích hợp và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanol làm rượu thích hợp, Chất đồng phân không đối quang rửa giải muộn hơn được thu hồi là ví dụ 869. HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{41}ClFN_7O_6S$: 885,2512; thực nghiệm 443,6339 (M+2H).

Ví dụ 870 Axit (2R)-2-{[5-{3-clo-2-(metoxymetoxy)-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

1 eq. Sản phẩm điều chế 37 và 10 eq. LiOH x H_2O được hòa tan trong H_2O : dioxan (10mL/mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không quan sát thấy sự chuyển hóa nữa. Hỗn hợp sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được được tinh chế sử dụng sắc ký pha đảo điều chế sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25mM và MeCN làm dung dịch rửa giải để thu được ví dụ 870. HRMS được tính toán đối với $C_{48}H_{46}ClFN_6O_8S$: 920,2770, thực nghiệm: 461,1445 và 461,1460 đối với hai chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 871 Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-(3-clo-2-metyl-4-{2-[4-($^2H_3$)metylpiperazin-1-yl]etoxy}phenyl)-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic

Bước A:

Dung dịch chứa 144mg (0,162mmol) ví dụ 795 và 66mg (0,202mmol, 1,25 eq) Cs_2CO_3 trong 1mL DMF 162 µL (0,162mmol, 1,0 eq) dung dịch ($^2H_3$)iotmetan 1M trong DMF được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế trên HPLC điều chế sử dụng nước (NH_4HCO_3 5mM) và axetonitril làm dung dịch rửa giải thu được etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-[4-($^2H_3$)metyl-piperazin-1-yl]etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat ở dạng các tinh thể màu trắng.

Bước B:

Dung dịch chứa 76mg (1,0 eq, 0,08384mmol) etyl (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-clo-2-metyl-4-[2-[4-($^2H_3$)metyl-piperazin-1-yl]etoxy]phenyl]-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-[2-[[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy]phenyl]propanoat trong 2mL dioxan và 1,25mL nước, 35.2mg (10,0 eq, 0,838mmol) LiOH x H_2O được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 6 sử dụng HCl 1N, sau đó hỗn hợp được lọc và được tinh chế trên HPLC điều chế pha đảo sử dụng nước (NH_4HCO_3 5mM) và axetonitril làm dung dịch rửa giải thu được ví dụ 871.

HRMS được tính toán đối với $C_{47}H_{41}ClD_3FN_6O_6S$: 877,2904; thực nghiệm 439,6534 (M+2H).

NGHIÊN CỨU DƯỢC LÝ

Ví dụ A: Ức chế Mcl-1 bằng kỹ thuật phân cực huỳnh quang

Khả năng liên kết tương đối của mỗi hợp chất được xác định bằng phân cực huỳnh quang (Fluorescence Polarisation (FP)). Phương pháp sử dụng một phối tử có dán nhãn huỳnh quang Fluorescein (Fluorescein-βAla-Ahx-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH ; mw 2,765) liên kết với protein Mcl-1 (sao cho Mcl-1 tương ứng với mã số truy cập chính UniProtKB®: Q07820) dẫn đến tăng sự bất đẳng hướng được đo bằng đơn vị milli-polarisation (mP) sử dụng đầu đọc. Việc bổ sung hợp chất có liên kết cạnh tranh vào cùng vị trí như phối tử sẽ dẫn đến một tỉ lệ lớn phối tử không liên kết trong hệ thống được chỉ ra bằng sự giảm đơn vị mP.

Phương pháp 1: Một dãy gồm 11 điểm pha loãng của mỗi hợp chất được chuẩn bị trong DMSO và 2µl được chuyển vào khay vi thể 384 giếng, liên kết thấp, đáy phẳng (nồng độ DMSO cuối cùng 5%). 38µl dung dịch đệm (10mM axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetansulfonic [HEPES], 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4), chứa phối tử được dán nhãn Fluorescein (nồng độ cuối cùng 1nM) và protein Mcl-1 (nồng độ cuối cùng 5nM) sau đó được bổ sung.

Các khay thử nghiệm được ủ trong ~2 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi đo FP trên đầu đọc Biomek Synergy2 (Ex. 528nm, Em. 640nm, Cut off 510nm) và đơn vị mP được tính toán. Sự liên kết các liều lượng tăng của hợp chất thử nghiệm được biểu diễn bằng sự giảm phần trăm mP so với một cửa sổ được thiết lập đối với các đối chứng 'chỉ 5% DMSO và 'ức chế 100% (10µM ví dụ 38). Đường cong phản ứng của 11 điểm liều lượng được vẽ bằng phần mềm XL-Fit sử dụng 4-Parameter Logistic Model (Sigmoidal Dose-Response Model) và nồng độ ức chế đưa ra cho sự giảm 50% mP (IC50) được xác định. Kết quả thu được sử dụng phương pháp 1 được trình bày trong Bảng 1 dưới đây; IC_{50} của sự ức chế Mcl-1 thu được sử dụng phương pháp 1 không được gạch chân.

Phương pháp 2: Một dãy gồm 11 điểm pha loãng của mỗi hợp chất được chuẩn bị

trong DMSO và 2µl được chuyển vào khay vi thể 384 giếng, liên kết thấp, đáy phẳng (nồng độ DMSO cuối cùng 5%). 38µl dung dịch đệm (20 mM Na_2PO_4, 1mM EDTA, 50mM $NaCl_2$, pH 7,4), chứa phối tử được dán nhãn Fluorescein (nồng độ cuối cùng 10nM) và protein Mcl-1 (nồng độ cuối cùng 10nM) sau đó được bổ sung.

Các khay thử nghiệm được ủ trong ~2 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi đo FP trên đầu đọc Biomek Synergy2 (Ex. 528nm, Em. 640nm, Cut off 510nm) và đơn vị mP được tính toán. Sự liên kết các liều lượng tăng của hợp chất thử nghiệm được biểu diễn bằng sự giảm phần trăm mP so với một cửa sổ được thiết lập đối với các đối chứng 'chỉ 5% DMSO và 'ức chế 100% (50µM phối tử không được dán nhãn). Đường cong phản ứng của 11 điểm liều lượng được vẽ bằng phần mềm XL-Fit sử dụng 4-Parameter Logistic Model (Sigmoidal Dose-Response Model) và nồng độ ức chế đưa ra cho sự giảm 50% mP (IC50) được xác định. Kết quả thu được sử dụng phương pháp 2 được trình bày trong Bảng 1 dưới đây; IC_{50} của sự ức chế Mcl-1 thu được sử dụng phương pháp 2 được gạch chân.

Kết quả cho thấy hợp chất của sáng chế ức chế sự tương tác giữa protein Mcl-1 và peptit huỳnh quang được mô tả ở trên.

Ví dụ B: Hiệu ứng gây độc tế bào In vitro

Các nghiên cứu về hiệu ứng gây độc tế bào được thực hiện trên tuyến khối u đa u tủy H929.

Các tế bào được phân bố trên các khay vi thể và được tiếp xúc với các hợp chất thử nghiệm trong 48 giờ. Khả năng sống của tế bào sau đó được định lượng bằng một phép thử đo màu, Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942). Kết quả được biểu thị bằng IC_{50} (nồng độ hợp chất ức chế khả năng sống của tế bào bằng 50%) và được trình bày trong Bảng 1 dưới đây.

Kết quả cho thấy rằng các hợp chất của sáng chế là có gây độc tế bào.

Bảng 1: IC_{50} của sự ức chế Mcl-1 (thử nghiệm phân cực huỳnh quang) và hiệu ứng gây độc tế bào đối với các tế bào H929

Ghi chú: IC_{50} của sự ức chế Mcl-1 thu được sử dụng phương pháp 2 được gạch chân.

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 1	8,0E-08	0,16	Ví dụ 29	3,3E-09	0,007
Ví dụ 2	1,2E-08	0,136	Ví dụ 30	2,8E-09	0,003
Ví dụ 3	8,9E-09	0,114	Ví dụ 31	5,6E-09	0,012
Ví dụ 4	1,6E-08	0,192	Ví dụ 32	4,8E-09	0,006
Ví dụ 5	6,2E-09	0,418	Ví dụ 33	7,8E-09	0,017
Ví dụ 6	4,9E-09	0,332	Ví dụ 34	3,3E-09	0,004
Ví dụ 7	8,6E-09	0,066	Ví dụ 35	4,8E-09	0,027
Ví dụ 8	1,6E-08	0,145	Ví dụ 36	1,1E-08	0,015
Ví dụ 9	9,3E-09	0,363	Ví dụ 37	6,0E-09	0,014
Ví dụ 10	9,7E-09	0,275	Ví dụ 38	1,9E-09	0,016
Ví dụ 11	4,4E-08	0,13	Ví dụ 39	4,8E-09	0,015
Ví dụ 12	1,6E-08	0,076	Ví dụ 40	5,6E-09	0,008
Ví dụ 13	2,2E-08	0,146	Ví dụ 41	2,9E-09	0,007
Ví dụ 14	1,3E-08	0,168	Ví dụ 42	3,2E-09	0,012
Ví dụ 15	3,7E-08	0,494	Ví dụ 43	9,8E-09	0,465
Ví dụ 16	5,9E-09	0,095	Ví dụ 44	4,8E-09	0,006
Ví dụ 17	1,2E-08	0,062	Ví dụ 45	6,7E-09	0,009
Ví dụ 18	8,3E-09	0,076	Ví dụ 46	7,3E-09	0,024
Ví dụ 19	4,4E-09	0,064	Ví dụ 47	7,8E-09	0,005
Ví dụ 20	6,4E-09	0,08	Ví dụ 48	1,1E-08	0,122
Ví dụ 21	1,6E-08	0,162	Ví dụ 49	2,5E-09	0,012
Ví dụ 22	8,3E-09	0,092	Ví dụ 50	7,6E-09	0,076
Ví dụ 23	2,4E-08	0,054	Ví dụ 51	3,5E-09	0,038
Ví dụ 24	8,1E-09	0,012	Ví dụ 52	5,6E-09	0,014
Ví dụ 25	5,6E-09	0,074	Ví dụ 53	3,4E-09	0,015
Ví dụ 26	1,1E-08	0,028	Ví dụ 54	5,7E-09	0,024
Ví dụ 27	6,6E-09	0,045	Ví dụ 55	5,8E-09	0,007
Ví dụ 28	4,5E-09	0,021	Ví dụ 56	4,4E-09	0,022

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 57	5,0E-09	0,008	Ví dụ 88	4,2E-09	0,062
Ví dụ 58	4,0E-09	0,01	Ví dụ 89	6,5E-09	0,027
Ví dụ 59	4,0E-09	0,021	Ví dụ 90	3,2E-09	0,058
Ví dụ 60	2,4E-09	0,17	Ví dụ 91	7,3E-09	0,042
Ví dụ 61	6,7E-09	0,01	Ví dụ 92	1,2E-08	ND
Ví dụ 62	3,9E-09	0,008	Ví dụ 93	1,4E-08	0,087
Ví dụ 63	4,5E-09	0,009	Ví dụ 94	1,9E-09	0,085
Ví dụ 64	4,4E-09	0,018	Ví dụ 95	4,2E-09	0,022
Ví dụ 65	1,0E-08	0,043	Ví dụ 96	3,8E-09	0,034
Ví dụ 66	4,6E-09	0,037	Ví dụ 97	3,3E-09	0,075
Ví dụ 67	3,4E-09	0,03	Ví dụ 98	3,3E-07	0,118
Ví dụ 68	9,1E-09	0,035	Ví dụ 99	2,0E-08	ND
Ví dụ 69	9,7E-08	0,114	Ví dụ 100	1,2E-08	ND
Ví dụ 70	1,6E-09	0,018	Ví dụ 101	8,0E-09	0,398
Ví dụ 71	9,4E-09	0,032	Ví dụ 102	9,5E-09	ND
Ví dụ 72	9,3E-09	0,04	Ví dụ 103	2,4E-08	0,214
Ví dụ 73	8,3E-09	0,122	Ví dụ 104	7,5E-09	0,386
Ví dụ 74	1,6E-08	0,365	Ví dụ 105	1,2E-08	0,251
Ví dụ 75	4,0E-09	0,11	Ví dụ 106	1,2E-08	0,195
Ví dụ 76	1,6E-08	0,044	Ví dụ 107	5,3E-09	0,007
Ví dụ 77	5,9E-09	0,042	Ví dụ 108	3,5E-09	0,007
Ví dụ 78	6,6E-09	0,033	Ví dụ 109	8,4E-09	0,108
Ví dụ 79	1,3E-08	0,168	Ví dụ 110	4,3E-09	0,022
Ví dụ 80	4,5E-09	0,035	Ví dụ 111	3,3E-09	0,008
Ví dụ 81	7,6E-09	0,034	Ví dụ 112	5,6E-09	0,011
Ví dụ 82	5,1E-09	0,078	Ví dụ 113	2,6E-09	0,005
Ví dụ 83	5,1E-09	0,016	Ví dụ 114	2,1E-09	0,005
Ví dụ 84	3,8E-09	0,018	Ví dụ 115	2,6E-09	0,003
Ví dụ 85	3,6E-09	0,063	Ví dụ 116	2,9E-09	0,007
Ví dụ 86	2,9E-09	0,063	Ví dụ 117	6,1E-09	0,008
Ví dụ 87	7,0E-09	0,274	Ví dụ 118	5,5E-09	0,006

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (µM) MTT H929		IC_{50} (nM) Mcl-1 FP	IC_{50} (µM) MTT H929
Ví dụ 119	4,8E-09	0,02	Ví dụ 150	9,3E-09	0,027
Ví dụ 120	3,8E-09	0,003	Ví dụ 151	3,6E-09	0,309
Ví dụ 121	5,6E-09	0,015	Ví dụ 152	9,9E-09	0,19
Ví dụ 122	3,8E-09	0,01	Ví dụ 153	5,0E-09	0,146
Ví dụ 123	4,3E-09	0,002	Ví dụ 154	6,6E-09	0,1
Ví dụ 124	4,3E-09	0,024	Ví dụ 155	7,6E-09	0,189
Ví dụ 125	7,3E-09	0,354	Ví dụ 156	7,0E-09	0,092
Ví dụ 126	1,4E-08	0,7	Ví dụ 157	7,0E-09	0,286
Ví dụ 127	2,0E-08	0,558	Ví dụ 158	4,6E-09	0,033
Ví dụ 128	4,0E-09	0,018	Ví dụ 159	9,8E-09	0,246
Ví dụ 129	2,2E-09	0,069	Ví dụ 160	5,0E-09	0,021
Ví dụ 130	3,4E-09	0,065	Ví dụ 161	3,9E-09	0,081
Ví dụ 131	7,9E-09	0,039	Ví dụ 162	9,9E-09	0,027
Ví dụ 132	4,8E-09	0,102	Ví dụ 163	1,2E-08	0,047
Ví dụ 133	3,4E-09	0,099	Ví dụ 164	8,2E-09	0,046
Ví dụ 134	1,3E-08	0,193	Ví dụ 165	1,6E-06	ND
Ví dụ 135	8,6E-09	0,005	Ví dụ 166	6,0E-09	0,036
Ví dụ 136	7,7E-09	0,015	Ví dụ 167	4,6E-09	0,01
Ví dụ 137	5,5E-09	0,007	Ví dụ 168	2,8E-09	0,025
Ví dụ 138	8,9E-09	0,013	Ví dụ 169	9,0E-09	0,009
Ví dụ 139	8,5E-08	0,636	Ví dụ 170	5,3E-09	0,006
Ví dụ 140	2,2E-08	0,205	Ví dụ 171	4,1E-09	0,003
Ví dụ 141	3,1E-08	0,27	Ví dụ 172	3,0E-09	0,004
Ví dụ 142	4,2E-08	1,67	Ví dụ 173	3,1E-09	0,004
Ví dụ 143	2,6E-08	1,61	Ví dụ 174	2,3E-09	0,005
Ví dụ 144	1,6E-08	1,6	Ví dụ 175	3,9E-09	0,003
Ví dụ 145	1,1E-08	0,293	Ví dụ 176	3,1E-09	0,016
Ví dụ 146	3,5E-08	1,16	Ví dụ 177	2,8E-09	0,005
Ví dụ 147	2,4E-08	0,787	Ví dụ 178	6,3E-09	0,002
Ví dụ 148	3,1E-08	ND	Ví dụ 179	5,0E-09	0,03
Ví dụ 149	1,2E-08	0,092	Ví dụ 180	8,9E-09	0,042

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 181	4,8E-09	0,008	Ví dụ 212	1,6E-08	0,616
Ví dụ 182	4,4E-09	0,013	Ví dụ 213	1,8E-08	ND
Ví dụ 183	5,7E-09	0,012	Ví dụ 214	9,3E-09	0,897
Ví dụ 184	6,0E-09	0,022	Ví dụ 215	8,0E-09	0,203
Ví dụ 185	4,8E-09	0,012	Ví dụ 216	8,5E-09	0,217
Ví dụ 186	4,3E-09	0,013	Ví dụ 217	5,3E-09	1,48
Ví dụ 187	2,8E-09	0,02	Ví dụ 218	6,5E-09	0,805
Ví dụ 188	6,4E-09	0,005	Ví dụ 219	9,9E-09	0,191
Ví dụ 189	5,5E-09	0,034	Ví dụ 220	9,0E-09	0,277
Ví dụ 190	7,5E-09	0,037	Ví dụ 221	6,3E-09	0,059
Ví dụ 191	6,5E-09	0,063	Ví dụ 222	7,4E-09	0,314
Ví dụ 192	7,7E-09	0,848	Ví dụ 223	1,4E-08	0,346
Ví dụ 193	5,4E-09	0,116	Ví dụ 224	3,7E-09	0,049
Ví dụ 194	8,0E-09	0,058	Ví dụ 225	8,4E-09	0,105
Ví dụ 195	5,5E-09	0,311	Ví dụ 226	2,4E-08	0,311
Ví dụ 196	5,6E-09	0,076	Ví dụ 227	2,0E-08	0,192
Ví dụ 197	5,4E-09	0,07	Ví dụ 228	2,2E-08	0,166
Ví dụ 198	7,7E-09	0,002	Ví dụ 229	4,5E-09	0,134
Ví dụ 199	6,6E-09	0,28	Ví dụ 230	1,2E-08	0,312
Ví dụ 200	6,1E-09	0,106	Ví dụ 231	1,0E-08	0,116
Ví dụ 201	5,8E-09	0,027	Ví dụ 232	9,0E-09	0,046
Ví dụ 202	3,5E-09	0,009	Ví dụ 233	3,4E-09	0,099
Ví dụ 203	9,1E-09	0,005	Ví dụ 234	1,1E-08	0,135
Ví dụ 204	4,9E-09	0,034	Ví dụ 235	5,1E-09	0,098
Ví dụ 205	3,8E-09	0,028	Ví dụ 236	7,4E-09	0,137
Ví dụ 206	8,0E-09	0,135	Ví dụ 237	1,5E-08	0,186
Ví dụ 207	6,5E-09	0,186	Ví dụ 238	5,9E-09	0,077
Ví dụ 208	5,5E-09	0,571	Ví dụ 239	1,1E-08	0,55
Ví dụ 209	9,8E-09	0,115	Ví dụ 240	7,2E-09	0,225
Ví dụ 210	1,0E-08	0,406	Ví dụ 241	5,5E-09	0,074
Ví dụ 211	5,2E-09	0,063	Ví dụ 242	7,3E-09	0,09

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 243	5,6E-09	0,211	Ví dụ 274	7,7E-09	0,131
Ví dụ 244	8,6E-09	0,205	Ví dụ 275	4,5E-09	0,051
Ví dụ 245	5,8E-09	0,099	Ví dụ 276	6,2E-09	ND
Ví dụ 246	9,1E-09	0,324	Ví dụ 277	4,8E-09	0,07
Ví dụ 247	8,0E-09	0,022	Ví dụ 278	6,7E-09	0,202
Ví dụ 248	6,9E-09	0,015	Ví dụ 279	8,0E-09	0,406
Ví dụ 249	4,0E-09	0,023	Ví dụ 280	4,0E-09	0,071
Ví dụ 250	3,6E-09	0,499	Ví dụ 281	7,9E-09	0,081
Ví dụ 251	6,3E-09	0,035	Ví dụ 282	4,0E-08	0,601
Ví dụ 252	4,2E-09	0,009	Ví dụ 283	2,6E-08	0,25
Ví dụ 253	3,1E-09	0,041	Ví dụ 284	4,8E-08	1,79
Ví dụ 254	3,3E-09	0,044	Ví dụ 285	1,7E-08	0,588
Ví dụ 255	7,5E-09	0,018	Ví dụ 286	7,6E-09	0,508
Ví dụ 256	4,8E-09	0,006	Ví dụ 287	8,3E-09	0,667
Ví dụ 257	5,0E-09	0,019	Ví dụ 288	1,2E-08	0,086
Ví dụ 258	6,6E-09	0,069	Ví dụ 289	1,4E-08	0,18
Ví dụ 259	5,2E-09	0,07	Ví dụ 290	5,8E-09	0,097
Ví dụ 260	6,7E-09	0,033	Ví dụ 291	3,8E-08	1,3
Ví dụ 261	1,7E-09	0,018	Ví dụ 292	9,3E-09	0,192
Ví dụ 262	3,9E-09	0,023	Ví dụ 293	8,9E-07	ND
Ví dụ 263	2,0E-09	0,126	Ví dụ 294	1,6E-08	0,886
Ví dụ 264	9,1E-09	0,034	Ví dụ 295	4,7E-09	0,021
Ví dụ 265	3,5E-09	0,016	Ví dụ 296	9,3E-09	ND
Ví dụ 266	5,7E-09	0,093	Ví dụ 297	6,6E-09	ND
Ví dụ 267	8,8E-09	1,6	Ví dụ 298	1,2E-08	1,14
Ví dụ 268	8,2E-09	0,086	Ví dụ 299	1,6E-08	1,03
Ví dụ 269	1,1E-08	0,069	Ví dụ 300	3,7E-08	ND
Ví dụ 270	1,2E-08	0,068	Ví dụ 301	1,2E-08	0,108
Ví dụ 271	1,6E-08	0,197	Ví dụ 302	1,4E-08	1,59
Ví dụ 272	2,2E-08	0,822	Ví dụ 303	9,3E-09	0,998
Ví dụ 273	9,2E-09	0,905	Ví dụ 304	1,1E-08	1,7

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 305	6,9E-08	1,64	Ví dụ 336	43,2% @ 10 uM	ND
Ví dụ 306	1,4E-08	1,12	Ví dụ 337	3,8E-08	1,87
Ví dụ 307	8,3E-09	0,998	Ví dụ 338	3,0E-08	1,04
Ví dụ 308	5,9E-09	1,5	Ví dụ 339	18,85% @ 10 uM	ND
Ví dụ 309	1,0E-08	1,48	Ví dụ 340	6,7E-07	ND
Ví dụ 310	1,4E-08	0,26	Ví dụ 341	3,5E-08	0,706
Ví dụ 311	1,5E-08	1,59	Ví dụ 342	3,5E-07	ND
Ví dụ 312	8,9E-09	1	Ví dụ 343	2,5E-07	ND
Ví dụ 313	1,0E-08	0,886	Ví dụ 344	1,6E-08	0,22
Ví dụ 314	6,9E-09	1,82	Ví dụ 345	8,6E-09	0,322
Ví dụ 315	2,2E-08	ND	Ví dụ 346	1,7E-08	0,063
Ví dụ 316	7,7E-09	1,46	Ví dụ 347	1,4E-08	0,25
Ví dụ 317	1,8E-08	0,852	Ví dụ 348	2,1E-08	0,346
Ví dụ 318	3,0E-08	ND	Ví dụ 349	2,7E-08	2,46
Ví dụ 319	1,5E-08	0,834	Ví dụ 350	2,8E-08	ND
Ví dụ 320	6,5E-09	0,471	Ví dụ 351	1,5E-08	0,526
Ví dụ 321	6,0E-09	ND	Ví dụ 352	1,4E-08	0,91
Ví dụ 322	4,3E-09	0,113	Ví dụ 353	2,8E-08	ND
Ví dụ 323	8,8E-09	ND	Ví dụ 354	1,1E-08	0,544
Ví dụ 324	1,5E-08	0,254	Ví dụ 355	3,0E-08	ND
Ví dụ 325	5,2E-08	ND	Ví dụ 356	1,1E-08	ND
Ví dụ 326	7,9E-09	ND	Ví dụ 357	5,5E-07	3,39
Ví dụ 327	1,5E-08	ND	Ví dụ 358	9,5E-09	1,61
Ví dụ 328	5,0E-09	3,03	Ví dụ 359	6,6E-09	0,336
Ví dụ 329	6,0E-08	3,31	Ví dụ 360	2,0E-07	ND
Ví dụ 330	8,3E-09	1,17	Ví dụ 361	7,1E-07	ND
Ví dụ 331	6,0E-09	0,394	Ví dụ 362	2,6E-08	1
Ví dụ 332	1,3E-08	ND	Ví dụ 363	7,7E-09	0,071
Ví dụ 333	7,9E-07	ND	Ví dụ 364	5,1E-09	0,052
Ví dụ 334	1,4E-08	0,968	Ví dụ 365	5,9E-09	0,026
Ví dụ 335	1,2E-08	0,217	Ví dụ 366	8,6E-09	0,346

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 367	3,2E-09	0,015	Ví dụ 398	1,5E-06	23,8
Ví dụ 368	1,4E-08	0,005	Ví dụ 399	1,4E-08	ND
Ví dụ 369	5,1E-09	0,009	Ví dụ 400	8,4E-08	14,4
Ví dụ 370	8,7E-09	0,018	Ví dụ 401	4,9E-08	22,3
Ví dụ 371	5,6E-09	0,027	Ví dụ 402	6,6E-08	10,4
Ví dụ 372	9,7E-09	0,018	Ví dụ 403	1,4E-08	ND
Ví dụ 373	4,6E-09	0,012	Ví dụ 404	5,7E-08	21,6
Ví dụ 374	9,2E-09	0,038	Ví dụ 405	7,4E-09	ND
Ví dụ 375	5,6E-09	0,081	Ví dụ 406	3,5E-08	21,9
Ví dụ 376	2,0E-09	0,076	Ví dụ 407	1,1E-07	7,33
Ví dụ 377	3,8E-09	0,047	Ví dụ 408	26,25% @ 10 uM	15,9
Ví dụ 378	3,2E-09	0,202	Ví dụ 409	2,0E-07	ND
Ví dụ 379	1,3E-08	0,174	Ví dụ 410	2,2E-06	ND
Ví dụ 380	1,1E-08	0,162	Ví dụ 411	3,4E-08	19
Ví dụ 381	1,3E-08	0,119	Ví dụ 412	5,1E-08	28,7
Ví dụ 382	7,1E-09	0,033	Ví dụ 413	1,3E-08	15,8
Ví dụ 383	5,6E-09	0,03	Ví dụ 414	21,35% @ 10 uM	27,2
Ví dụ 384	3,8E-09	0,053	Ví dụ 415	5,0E-08	6,41
Ví dụ 385	3,5E-09	0,048	Ví dụ 416	7,0E-07	ND
Ví dụ 386	1,0E-08	0,075	Ví dụ 417	1,5E-07	ND
Ví dụ 387	4,0E-09	0,202	Ví dụ 418	5,6E-08	13,3
Ví dụ 388	2,3E-08	ND	Ví dụ 419	3,4E-08	21,5
Ví dụ 389	1,2E-06	ND	Ví dụ 420	4,0E-08	15,6
Ví dụ 390	4,0E-08	20	Ví dụ 421	38,1% @ 10 uM	ND
Ví dụ 391	3,7E-08	22,1	Ví dụ 422	1,4E-08	14,4
Ví dụ 392	3,0E-08	17,1	Ví dụ 423	5,3E-08	ND
Ví dụ 393	4,1E-08	16,6	Ví dụ 424	9,6E-08	ND
Ví dụ 394	3,4E-08	ND	Ví dụ 425	9,6E-09	ND
Ví dụ 395	1,6E-08	ND	Ví dụ 426	4,6E-09	ND
Ví dụ 396	9,9E-08	16,1	Ví dụ 427	4,7E-09	ND
Ví dụ 397	8,0E-09	15,7	Ví dụ 428	7,5E-09	ND

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 429	5,3E-08	ND	Ví dụ 460	1,3E-07	6,82
Ví dụ 430	1,4E-07	15,5	Ví dụ 461	8,5E-08	4,86
Ví dụ 431	3,2E-08	ND	Ví dụ 462	3,7E-05	ND
Ví dụ 432	6,8E-08	13,6	Ví dụ 463	4,6E-08	5,11
Ví dụ 433	ND	ND	Ví dụ 464	3,9E-07	ND
Ví dụ 434	1,7E-07	11,3	Ví dụ 465	2,5E-08	2,06
Ví dụ 435	3,2E-07	11,1	Ví dụ 466	3,9E-08	3,35
Ví dụ 436	2,9E-08	15,1	Ví dụ 467	1,1E-08	0,502
Ví dụ 437	4,5E-08	20,3	Ví dụ 468	8,6E-09	2,02
Ví dụ 438	8,5E-08	ND	Ví dụ 469	1,5E-08	3,06
Ví dụ 439	2,5E-07	ND	Ví dụ 470	4,8E-07	ND
Ví dụ 440	3,0E-07	ND	Ví dụ 471	6,3E-09	ND
Ví dụ 441	2,7E-08	ND	Ví dụ 472	13,05% @ 10 uM	ND
Ví dụ 442	1,1E-07	20,4	Ví dụ 473	5,0E-08	ND
Ví dụ 443	1,8E-08	ND	Ví dụ 474	5,5E-07	ND
Ví dụ 444	1,2E-08	ND	Ví dụ 475	6,8E-09	1,12
Ví dụ 445	1,3E-07	21	Ví dụ 476	2,0E-08	1,03
Ví dụ 446	1,1E-07	25,7	Ví dụ 477	5,6E-08	2,57
Ví dụ 447	6,8E-08	ND	Ví dụ 478	5,3E-07	ND
Ví dụ 448	4,4E-07	ND	Ví dụ 479	1,1E-08	ND
Ví dụ 449	2,8E-08	ND	Ví dụ 480	2,8E-08	ND
Ví dụ 450	2,6E-08	ND	Ví dụ 481	5,4E-09	0,643
Ví dụ 451	5,8E-07	ND	Ví dụ 482	7,4E-09	0,004
Ví dụ 452	3,0E-07	ND	Ví dụ 483	5,2E-09	0,003
Ví dụ 453	2,6E-08	3	Ví dụ 484	3,4E-09	0,014
Ví dụ 454	1,2E-08	ND	Ví dụ 485	4,3E-09	0,012
Ví dụ 455	6,2E-09	0,339	Ví dụ 486	1,9E-09	0,146
Ví dụ 456	8,0E-09	0,513	Ví dụ 487	6,5E-09	0,004
Ví dụ 457	3,4E-08	ND	Ví dụ 488	5,4E-09	0,014
Ví dụ 458	3,2E-08	2,73	Ví dụ 489	1,2E-09	0,026
Ví dụ 459	3,7E-06	ND	Ví dụ 490	3,0E-09	0,018

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 491	28,3% @ 10 uM	ND	Ví dụ 522	7,5E-08	ND
Ví dụ 492	9,0E-08	2,19	Ví dụ 523	1,8E-09	0,532
Ví dụ 493	5,0E-09	ND	Ví dụ 524	3,1E-08	0,417
Ví dụ 494	4,4E-08	2,56	Ví dụ 525	3,3E-09	0,755
Ví dụ 495	3,6E-08	1,19	Ví dụ 526	4,1E-09	0,835
Ví dụ 496	2,0E-07	3,39	Ví dụ 527	7,1E-08	0,272
Ví dụ 497	9,1E-07	5,95	Ví dụ 528	1,6E-08	0,334
Ví dụ 498	7,4E-08	ND	Ví dụ 529	1,3E-08	0,308
Ví dụ 499	1,0E-07	1,5	Ví dụ 530	1,2E-07	1,59
Ví dụ 500	8,0E-08	2,25	Ví dụ 531	3,5E-09	1,22
Ví dụ 501	2,8E-07	2,84	Ví dụ 532	5,9E-08	0,323
Ví dụ 502	1,9E-08	0,766	Ví dụ 533	2,8E-08	0,201
Ví dụ 503	5,0E-07	7,02	Ví dụ 534	1,6E-08	0,413
Ví dụ 504	2,9E-08	0,324	Ví dụ 535	1,3E-07	1,84
Ví dụ 505	5,8E-08	0,954	Ví dụ 536	7,7E-08	0,797
Ví dụ 506	7,5E-08	8,29	Ví dụ 537	4,3E-08	0,208
Ví dụ 507	2,2E-07	ND	Ví dụ 538	4,7E-08	0,672
Ví dụ 508	3,7E-07	ND	Ví dụ 539	7,2E-08	0,731
Ví dụ 509	6,2E-08	1,46	Ví dụ 540	3,2E-09	0,311
Ví dụ 510	3,9E-08	0,639	Ví dụ 541	2,9E-08	0,329
Ví dụ 511	4,8E-07	ND	Ví dụ 542	4,3E-07	ND
Ví dụ 512	1,3E-07	7,42	Ví dụ 543	4,2E-08	0,766
Ví dụ 513	3,7E-07	ND	Ví dụ 544	1,4E-08	0,274
Ví dụ 514	9,6E-08	1,7	Ví dụ 545	3,9E-08	1,1
Ví dụ 515	8,4E-08	2,95	Ví dụ 546	1,7E-08	0,416
Ví dụ 516	1,3E-07	5,07	Ví dụ 547	3,3E-08	0,475
Ví dụ 517	5,1E-07	6,09	Ví dụ 548	1,8E-08	0,497
Ví dụ 518	3,5E-08	9,18	Ví dụ 549	1,3E-07	1,5
Ví dụ 519	2,3E-08	0,523	Ví dụ 550	4,8E-08	0,203
Ví dụ 520	4,1E-08	1,13	Ví dụ 551	2,8E-08	0,201
Ví dụ 521	2,4E-07	ND	Ví dụ 552	4,1E-08	0,784

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 553	1,1E-08	0,585	Ví dụ 584	2,9E-08	0,902
Ví dụ 554	2,4E-08	0,177	Ví dụ 585	8,5E-08	2,92
Ví dụ 555	3,9E-07	ND	Ví dụ 586	1,4E-06	ND
Ví dụ 556	1,2E-08	ND	Ví dụ 587	2,6E-08	0,539
Ví dụ 557	4,5E-09	0,475	Ví dụ 588	8,0E-09	0,256
Ví dụ 558	5,9E-08	0,742	Ví dụ 589	8,7E-09	0,233
Ví dụ 559	5,2E-09	0,293	Ví dụ 590	8,4E-08	ND
Ví dụ 560	1,1E-08	0,128	Ví dụ 591	6,5E-08	1,67
Ví dụ 561	2,7E-08	0,61	Ví dụ 592	2,4E-06	ND
Ví dụ 562	5,1E-07	ND	Ví dụ 593	1,9E-06	ND
Ví dụ 563	7,4E-08	1,16	Ví dụ 594	6,1E-09	0,13
Ví dụ 564	8,5E-10	0,202	Ví dụ 595	6,2E-09	0,114
Ví dụ 565	4,8E-07	1,96	Ví dụ 596	2,7E-09	0,12
Ví dụ 566	3,0E-08	0,233	Ví dụ 597	6,2E-09	0,449
Ví dụ 567	2,1E-08	1,04	Ví dụ 598	7,8E-09	0,097
Ví dụ 568	2,5E-08	0,22	Ví dụ 599	1,1E-08	ND
Ví dụ 569	3,9E-08	1,73	Ví dụ 600	4,1E-09	0,031
Ví dụ 570	2,0E-08	0,324	Ví dụ 601	1,2E-08	0,133
Ví dụ 571	4,4E-08	0,559	Ví dụ 602	3,7E-09	0,156
Ví dụ 572	1,9E-08	0,394	Ví dụ 603	5,0E-09	0,036
Ví dụ 573	1,1E-08	0,366	Ví dụ 604	5,7E-09	0,064
Ví dụ 574	24,3% @ 10 uM	ND	Ví dụ 605	8,2E-09	0,254
Ví dụ 575	46,8% @ 10 uM	ND	Ví dụ 606	4,0E-09	0,064
Ví dụ 576	6,2E-08	1,51	Ví dụ 607	3,5E-09	0,04
Ví dụ 577	7,6E-09	0,119	Ví dụ 608	4,2E-09	0,021
Ví dụ 578	3,8E-08	0,347	Ví dụ 609	3,5E-09	0,063
Ví dụ 579	8,5E-09	0,463	Ví dụ 610	3,5E-09	0,091
Ví dụ 580	3,7E-08	ND	Ví dụ 611	3,9E-09	0,23
Ví dụ 581	4,2E-07	ND	Ví dụ 612	3,5E-09	0,02
Ví dụ 582	8,4E-08	ND	Ví dụ 613	3,5E-09	0,158
Ví dụ 583	1,1E-07	ND	Ví dụ 614	8,4E-09	ND

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 615	8,0E-10	0,292	Ví dụ 646	2,1E-08	0,298
Ví dụ 616	4,0E-09	0,07	Ví dụ 647	2,3E-08	0,498
Ví dụ 617	5,4E-09	0,277	Ví dụ 648	1,4E-08	ND
Ví dụ 618	5,6E-09	ND	Ví dụ 649	2,3E-08	0,341
Ví dụ 619	7,0E-09	0,336	Ví dụ 650	5,1E-08	ND
Ví dụ 620	5,9E-09	0,532	Ví dụ 651	6,8E-09	0,282
Ví dụ 621	5,3E-09	0,095	Ví dụ 652	4,7E-09	0,059
Ví dụ 622	1,1E-08	0,109	Ví dụ 653	1,6E-08	ND
Ví dụ 623	67,8% @ 10 uM	ND	Ví dụ 654	4,0E-08	2,08
Ví dụ 624	26,95% @ 10 uM	ND	Ví dụ 655	2,6E-08	ND
Ví dụ 625	74,85% @ 10 uM	0,62	Ví dụ 656	6,1E-08	0,523
Ví dụ 626	39,45% @ 10 uM	ND	Ví dụ 657	2,1E-08	ND
Ví dụ 627	4,9E-07	ND	Ví dụ 658	1,8E-08	1,71
Ví dụ 628	33,2% @ 10 uM	ND	Ví dụ 659	2,2E-08	ND
Ví dụ 629	14,95% @ 10 uM	ND	Ví dụ 660	5,1E-08	ND
Ví dụ 630	27,95% @ 10 uM	ND	Ví dụ 661	1,0E-07	ND
Ví dụ 631	56% @ 10 uM	ND	Ví dụ 662	2,7E-07	ND
Ví dụ 632	41,8% @ 10 uM	ND	Ví dụ 663	2,5E-08	ND
Ví dụ 633	40,2 %@ 10 uM	ND	Ví dụ 664	3,86E-08	2,08
Ví dụ 634	10,7% @ 10 uM	ND	Ví dụ 665	3,9E-06	ND
Ví dụ 635	50,75% @ 10 uM	ND	Ví dụ 666	7,7E-08	ND
Ví dụ 636	71,7 %@ 1000 uM	ND	Ví dụ 667	2,1E-06	ND
Ví dụ 637	5,9% @ 10 uM	ND	Ví dụ 668	1,1E-08	0,13
Ví dụ 638	34,5% @ 10 uM	ND	Ví dụ 669	4,9E-09	0,108
Ví dụ 639	66,25% @ 10 uM	ND	Ví dụ 670	3,2E-09	0,027
Ví dụ 640	42,4% @ 10 uM	ND	Ví dụ 671	6,9E-09	0,107
Ví dụ 641	9,6E-07	ND	Ví dụ 672	4,3E-09	0,019
Ví dụ 642	11% @ 10 uM	ND	Ví dụ 673	1,1E-08	0,576
Ví dụ 643	6,6E-07	0,303	Ví dụ 674	2,1E-08	ND
Ví dụ 644	3,7E-07	0,248	Ví dụ 675	2,2E-08	ND
Ví dụ 645	2,2E-08	ND	Ví dụ 676	3,6E-05	ND

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 677	2,2E-06	ND	Ví dụ 708	9,6E-09	0,055
Ví dụ 678	1,8E-06	ND	Ví dụ 709	3,2E-08	0,518
Ví dụ 679	8,9E-07	ND	Ví dụ 710	2,4E-09	0,384
Ví dụ 680	2,8E-05	ND	Ví dụ 711	3,7E-09	0,591
Ví dụ 681	6,7E-09	ND	Ví dụ 712	4,1E-07	ND
Ví dụ 682	5,1E-07	ND	Ví dụ 713	1,6E-08	ND
Ví dụ 683	3,3E-06	ND	Ví dụ 714	3,4E-08	0,188
Ví dụ 684	1,9E-08	2,23	Ví dụ 715	1,6E-09	ND
Ví dụ 685	1,2E-08	ND	Ví dụ 716	1,5E-06	ND
Ví dụ 686	1,0E-06	ND	Ví dụ 717	2,7E-08	0,865
Ví dụ 687	2,9E-08	3,66	Ví dụ 718	1,2E-08	0,082
Ví dụ 688	3,3E-07	ND	Ví dụ 719	2,7E-06	ND
Ví dụ 689	8,5E-09	0,657	Ví dụ 720	4,4E-08	ND
Ví dụ 690	2,3E-08	0,178	Ví dụ 721	7,6E-08	ND
Ví dụ 691	9,6E-09	0,037	Ví dụ 722	1,4E-09	0,023
Ví dụ 692	1,0E-08	0,079	Ví dụ 723	1,18E-09	0,004
Ví dụ 693	9,3E-10	0,101	Ví dụ 724	9,48E-10	0,002
Ví dụ 694	6,4E-09	0,183	Ví dụ 725	1,46E-09	0,01
Ví dụ 695	1,6E-08	0,268	Ví dụ 726	1,18E-09	0,011
Ví dụ 696	9,6E-09	0,05	Ví dụ 727	1,32E-09	0,013
Ví dụ 697	45,55% @ 1 uM	ND	Ví dụ 728	1,18E-09	0,003
Ví dụ 698	7,3E-09	ND	Ví dụ 729	1,24E-09	0,009
Ví dụ 699	28,5% @ 1 uM	ND	Ví dụ 730	9,48E-10	0,005
Ví dụ 700	1,2E-08	ND	Ví dụ 731	9,48E-10	0,005
Ví dụ 701	40,75% @ 1 uM	ND	Ví dụ 732	1,27E-09	0,013
Ví dụ 702	9,4E-09	ND	Ví dụ 733	9,48E-10	0,005
Ví dụ 703	9,3E-09	0,03	Ví dụ 734	9,48E-10	0,006
Ví dụ 704	9,9E-09	0,025	Ví dụ 735	9,48E-10	0,007
Ví dụ 705	1,7E-08	0,02	Ví dụ 736	2,58E-09	ND
Ví dụ 706	3,6E-09	0,04	Ví dụ 737	1,43E-08	ND
Ví dụ 707	1,4E-08	0,042	Ví dụ 738	3,78E-09	0,103

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 739	2,32E-09	0,093	Ví dụ 770	1,01E-09	0,010
Ví dụ 740	5,04E-09	ND	Ví dụ 771	1,04E-09	0,019
Ví dụ 741	9,48E-10	0,002	Ví dụ 772	9,48E-10	0,010
Ví dụ 742	9,48E-10	0,002	Ví dụ 773	1,25E-09	0,017
Ví dụ 743	9,48E-10	0,005	Ví dụ 774	9,48E-10	0,009
Ví dụ 744	9,48E-10	0,042	Ví dụ 775	3,55E-09	0,039
Ví dụ 745	9,48E-10	0,003	Ví dụ 776	9,48E-10	0,007
Ví dụ 746	3,5E-09	0,111	Ví dụ 777	1,12E-09	0,008
Ví dụ 747	3,6E-09	0,0263	Ví dụ 778	1,09E-09	0,013
Ví dụ 748	1,21E-08	ND	Ví dụ 779	1,86E-09	0,056
Ví dụ 749	8,24E-09	ND	Ví dụ 780	7,26E-09	ND
Ví dụ 750	1,33E-09	0,035	Ví dụ 781	9,48E-10	0,033
Ví dụ 751	9,48E-10	0,008	Ví dụ 782	1,68E-09	0,057
Ví dụ 752	5,5E-09	0,084	Ví dụ 783	1,06E-09	0,037
Ví dụ 753	3,0E-09	0,005	Ví dụ 784	9,48E-10	0,023
Ví dụ 754	4,7E-09	0,089	Ví dụ 785	3,85E-09	ND
Ví dụ 755	4,65E-09	0,032	Ví dụ 786	4,95E-09	ND
Ví dụ 756	,6,89E-07	ND	Ví dụ 787	4,71E-07	0,245
Ví dụ 757	3,95E-09	0,013	Ví dụ 788	6,74E-07	0,494
Ví dụ 758	3,53E-07	ND	Ví dụ 789	3,82E-07	0,206
Ví dụ 759	9,06E-09	0,054	Ví dụ 790	1,91E-06	ND
Ví dụ 760	1,18E-09	0,004	Ví dụ 791	2,26E-06	ND
Ví dụ 761	1,07E-07	0,148	Ví dụ 792	6,44E-06	ND
Ví dụ 762	1,88E-09	0,014	Ví dụ 793	5,37E-06	ND
Ví dụ 763	9,05E-08	ND	Ví dụ 794	5,35E-06	ND
Ví dụ 764	1,35E-09	0,019	Ví dụ 795	8,5E-07	ND
Ví dụ 765	6,58E-07	ND	Ví dụ 796	5,16E-07	ND
Ví dụ 766	3,66E-09	0,037	Ví dụ 797	2,75E-06	ND
Ví dụ 767	1,73E-09	0,050	Ví dụ 798	5,15E-06	ND
Ví dụ 768	1,04E-09	0,039	Ví dụ 799	59,6% @ 10 uM	ND
Ví dụ 769	9,48E-10	0,010	Ví dụ 800	1,39E-06	ND

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 801	4,37E-06	ND	Ví dụ 832	3,15E-09	0,004
Ví dụ 802	2,88E-06	ND	Ví dụ 833	3,35E-09	ND
Ví dụ 803	3,14E-06	ND	Ví dụ 834	ND	ND
Ví dụ 804	4,68E-05	ND	Ví dụ 835	2,9E-09	0,002
Ví dụ 805	53,5% @ 10 uM	ND	Ví dụ 836	2,8E-09	0,002
Ví dụ 806	1,63E-06	ND	Ví dụ 837	2,35E-09	0,003
Ví dụ 807	52,45% @ 10 uM	ND	Ví dụ 838	3,15E-09	0,002
Ví dụ 808	1,72E-07	0,010	Ví dụ 839	6,91E-07	ND
Ví dụ 809	6,91E-07	0,047	Ví dụ 840	1,28E-07	ND
Ví dụ 810	4,2E-07	0,001	Ví dụ 841	4,8E-09	ND
Ví dụ 811	8,55E-09	0,002	Ví dụ 842	7,65% @ 10uM	ND
Ví dụ 812	6,51E-07	0,103	Ví dụ 843	23,05% @ 10uM	ND
Ví dụ 813	5,47E-09	0,011	Ví dụ 844	1,67E-06	ND
Ví dụ 814	6,39E-07	0,314	Ví dụ 845	7,85% @ 10uM	ND
Ví dụ 815	19,95%@ 10 uM	ND	Ví dụ 846	25,1% @ 10uM	ND
Ví dụ 816	1,72E-07	ND	Ví dụ 847	3,55% @ 10uM	ND
Ví dụ 817	4,75E-07	ND	Ví dụ 848	46,7% @ 10uM	ND
Ví dụ 818	1,12E-06	ND	Ví dụ 849	61,35% @ 10uM	ND
Ví dụ 819	1,57E-07	ND	Ví dụ 850	29,4% @ 10uM	ND
Ví dụ 820	1,29E-08	ND	Ví dụ 851	7,85% @ 10uM	ND
Ví dụ 821	3,61E-07	ND	Ví dụ 852	ND	ND
Ví dụ 822	2,4E-06	ND	Ví dụ 853	ND	ND
Ví dụ 823	1,98E-08	ND	Ví dụ 854	1,72E-07	ND
Ví dụ 824	3,82E-08	ND	Ví dụ 855	ND	ND
Ví dụ 825	5,82E-07	ND	Ví dụ 856	9,79E-07	ND
Ví dụ 826	7,35E-08	ND	Ví dụ 857	77,85% @ 10uM	ND
Ví dụ 827	ND	ND	Ví dụ 858	2,11E-07	ND
Ví dụ 828	2,4E-07	ND	Ví dụ 859	1,13E-06	ND
Ví dụ 829	ND	ND	Ví dụ 860	2,04E-07	ND
Ví dụ 830	-11,9% @ 10uM	ND	Ví dụ 861	5,77E-07	ND
Ví dụ 831	ND	ND	Ví dụ 862	ND	ND

	IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929		IC_{50} (M) Mcl-1 FP	IC_{50} (μM) MTT H929
Ví dụ 863	ND	ND	Ví dụ 868	ND	ND
Ví dụ 864	2,7E-08	ND	Ví dụ 869	ND	ND
Ví dụ 865	ND	ND	Ví dụ 870	ND	ND
Ví dụ 866	ND	ND	Ví dụ 871	ND	ND
Ví dụ 867	ND	ND			

ND: không xác định

Đối với các chất ức chế một phần, phần trăm sự ức chế phân cực huỳnh quang đối với một nồng độ đã cho của hợp chất thử nghiệm được chỉ rõ. Theo đó, 45,1% @10 μM có nghĩa là 45,1% sự ức chế phân cực huỳnh quang được quan sát đối với hợp chất thử nghiệm có nồng độ bằng 10μM.

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

Khả năng gây ra sự chết rụng tế bào của các hợp chất theo sáng chế, bằng cách đo các mức độ PARP phân tách, được đánh giá trong mô hình xenograft của các tế bào đa u tủy AMO-1.

1.10^7 tế bào AMO-1 được cấy ghép dưới da vào những con chuột bị ức chế miễn dịch (chủng SCID). 12 đến 14 ngày sau khi cấy ghép, những con chuột dduwwocj điều trị theo đường tĩnh mạch hoặc đường uống với các hợp chất khác nhau. Sau khi điều trị, khối ung thư được thu hồi và được làm phân giải, và dạng phân tách của PARP được định lượng trong các sản phẩm phân giải khối u.

Việc định lượng được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm "Meso Scale Disctrêny (MSD) ELISA platform", cụ thể là thử nghiệm dạng phân tách của PARP. Nó được biểu thị ở dạng một yếu tố hoạt hóa tương ứng với tỉ lệ giữa lượng PARP được phân tách trong những con chuột được điều trị chia cho lượng PARP được phân tách trong chuột đối chứng.

Kết quả (được trình bày trong Bảng 2 dưới đây) cho thấy rằng các hợp chất của sáng chế có khả năng gây ra sự chết rụng tế bào trong các tế bào khối u AMO-1 in vivo.

Bảng 2: Định lượng dạng phân tách của PARP in vivo

	Nếp gấp PARP		Nếp gấp PARP		Nếp gấp PARP
Ví dụ 30	285,3	Ví dụ 158	125,1	Ví dụ 723	191,2
Ví dụ 31	138,6	Ví dụ 167	230,1	Ví dụ 724	188,9
Ví dụ 32	216,7	Ví dụ 168	179,2	Ví dụ 726	112,5
Ví dụ 41	288,1	Ví dụ 170	144	Ví dụ 729	221
Ví dụ 44	180,4	Ví dụ 171	207,4	Ví dụ 731	175,5
Ví dụ 45	194,3	Ví dụ 172	175,3	Ví dụ 734	126,49
Ví dụ 47	101,1	Ví dụ 174	170,3	Ví dụ 741	244
Ví dụ 49	180,5	Ví dụ 175	155,4	Ví dụ 742	267,2
Ví dụ 52	211,4	Ví dụ 176	133,4	Ví dụ 743	147,3
Ví dụ 53	178,7	Ví dụ 177	233,8	Ví dụ 750	181,6
Ví dụ 55	188,4	Ví dụ 180	238,8	Ví dụ 756	117
Ví dụ 57	198,3	Ví dụ 181	152,6	Ví dụ 757	135,6
Ví dụ 58	181,9	Ví dụ 182	242,5	Ví dụ 762	136,9
Ví dụ 62	391,6	Ví dụ 185	308,8	Ví dụ 774	104,8
Ví dụ 63	177,8	Ví dụ 188	121,6	Ví dụ 781	113,3
Ví dụ 70	184,1	Ví dụ 198	280	Ví dụ 787	131,5
Ví dụ 71	128,3	Ví dụ 202	153,8	Ví dụ 788	144,8
Ví dụ 77	178,2	Ví dụ 209	120,7	Ví dụ 789	135,2
Ví dụ 83	187,6	Ví dụ 256	125,1	Ví dụ 790	282,9
Ví dụ 91	105,5	Ví dụ 290	121	Ví dụ 794	125,6
Ví dụ 95	156,8	Ví dụ 483	411	Ví dụ 808	155
Ví dụ 113	189,8	Ví dụ 485	110,8	Ví dụ 810	122,4
Ví dụ 114	158,2	Ví dụ 487	141,4	Ví dụ 811	117,6
Ví dụ 115	136	Ví dụ 488	175,5	Ví dụ 812	136
Ví dụ 117	188,7	Ví dụ 489	233,2	Ví dụ 814	118,5
Ví dụ 118	159,8	Ví dụ 490	275,4		
Ví dụ 120	206,8	Ví dụ 623	441,5		
Ví dụ 123	243,8	Ví dụ 638	136,7		

Ví dụ 135	293,3	Ví dụ 639	195,7		
Ví dụ 138	333,9	Ví dụ 722	296,6		

Ví dụ D: Hoạt động chống ung thư in vivo

Hoạt động chống ung thư của các hợp chất trong sáng chế được đánh giá trong một mô hình xenograft của các tế bào đa u tủy AMO-1.

$1x10^7$ tế bào AMO-1 được cấy ghép dưới da vào những con chuột bị ức chế miễn dịch (chủng SCID).

6 đến 8 ngày sau khi cấy ghép, khi khối ung thư đạt tới khoảng 150 mm^3, những con chuột được điều trị bằng các hợp chất khác nhau trong lịch trình hằng ngày (5-ngày điều trị). Khối ung thư được đo hai lần hàng tuần từ khi bắt đầu điều trị.

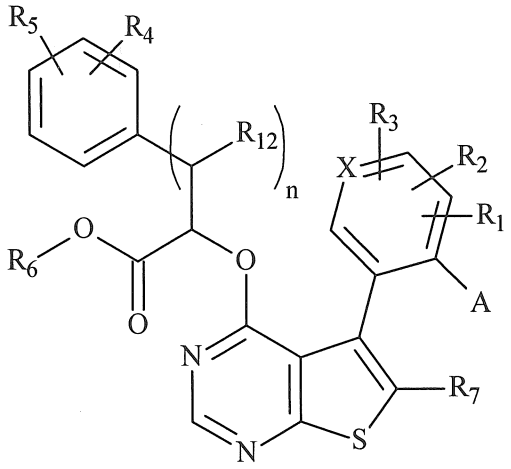
Các hợp chất của sáng chế có hoạt động chống ung thư (suy thoái khối u) trong mô hình đa u tủy AMO-1 với ΔT/C (thông số định lượng độ hoạt động của sản phẩm, được định nghĩa là tỉ lệ thể tích khối u của nhóm được điều trị / thể tích khối u của nhóm không được điều trị) nằm trong khoảng từ -26 đến -100%. Kết quả thu được chỉ ra rằng các hợp chất của sáng chế có gây ra sự suy thoái khối u đáng kể, trong suốt thời gian điều trị.

Ví dụ E: Dược phẩm: Viên nén

1000 viên nén chứa liều lượng 5mg hợp chất được chọn từ ví dụ 1 đến 871 .....5g
Tinh bột mì 20g
Tinh bột ngô 20g
Lactoza 30g
Magie stearat 2g
Silic dioxit 1g
Hydroxypropylxenluloza.....2g

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

- A là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C_1-C_6)alkyl, nhóm (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxyl, xyano, -$NR_{10}R_{10}$', -Cy_6 hoặc nguyên tử halogen,
- R_1, R_2, R_3, R_4 và R_5 độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxyl, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C_1-C_6)alkyl, xyano, nhóm nitro, -alkyl(C_0-C_6)-NR_8R_8', -O-Cy_1, -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1,-alkenyl(C_2-C_6)-Cy_1, -alkynyl(C_2-C_6)-Cy_1, -O-alkyl(C_1-C_6)-R_9, -C(O)-OR_8, -O-C(O)-R_8, -C(O)-NR_8R_8', -NR_8-C(O)-R_8', -NR_8-C(O)-OR_8', -alkyl(C_1-C_6)-NR_8-C(O)-R_8',-SO_2-NR_8R_8', -SO_2-alkyl(C_1-C_6),

  hoặc các phần tử thế của một trong các cặp (R_1, R_2), (R_2, R_3), (R_1, R_3), (R_4, R_5) khi được ghép trên hai nguyên tử cacbon lân cận, tạo với nguyên tử cacbon mang chúng một vòng thơm hoặc không thơm chứa từ 5 đến 7 cạnh, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ nhóm gồm có oxy, lưu huỳnh và nitơ,

được hiểu rằng vòng tạo thành có thể được thế bởi một nhóm được chọn từ nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -$NR_{10}R_{10}$', -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1 hoặc oxo,

- X là nguyên tử cacbon hoặc nitơ,
- R_6 là hydro, nhóm (C_1-C_8)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C_1-C_6), nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6),
- R_7 là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -Cy_3, -alkyl(C_1-C_6)-Cy_3, -alkenyl(C_2-C_6)-Cy_3, -alkynyl(C_2-C_6)-Cy_3,-Cy_3-Cy_4, -alkynyl(C_2-C_6)-O-Cy_3, -Cy_3-alkyl(C_0-C_6)-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_4, nguyên tử halogen, a xyano, -C(O)-R_{11}, -C(O)-$NR_{11}R_{11}$',
- R_8 và R_8' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc -alkyl(C_0-C_6)-Cy_1,

  hoặc (R_8, R_8') tạo với nguyên tử nitơ mang chúng thành một vòng thơm hoặc không thơm chứa từ 5 đến 7 cạnh, ngoài nguyên tử nitơ, vòng này còn chứa từ một đến 3 dị tố được chọn từ nhóm bao gồm oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu rằng nitơ đề cập đến có thể được thế bởi một nhóm là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng, có thể bị đơteri hóa,
- R_9 là -Cy_1, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-NR_8-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, -Cy_1-Cy_2-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_5, -NR_8R_8', -C(O)-NR_8R_8', -OR_8,-NR_8-C(O)-R_8', -O-alkyl(C_1-C_6)-OR_8, -SO_2-R_8, -C(O)-OR_8, -NH-C(O)-NH-R_8,
- R_{10}, R_{10}', R_{11} và R_{11}' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý,
- R_{12} là hydro hoặc nhóm hydroxyl,
- Cy_1, Cy_2, Cy_3, Cy_4, Cy_5 và Cy_6 độc lập với nhau, là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl,
- n là số nguyên bằng 0 hoặc 1,

được hiểu rằng:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphthyl, biphenyl, indanyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần tử thơm và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạn, và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất, được nối bằng cầu hoặc hệ vòng xoắn,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 4 nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C_1-C_6)alkyl-S- được thế tùy ý, hydroxy, oxo (hoặc N-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', (C_1-C_6)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, hoặc halogen, được hiểu là R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, và được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng trước đây, có thể bị đoteri hóa,

các đồng phân đối ảnh, các đồng phân không đối quang hoặc các đồng phân cấu dạng, hoặc muối cộng của nó với axit hoặc bazơ dược dụng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó ít nhất một trong các nhóm được chọn từ R_1, R_2 và R_3 không phải là nguyên tử hydro.

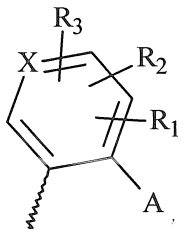
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n là số nguyên bằng 1.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nguyên tử halogen.

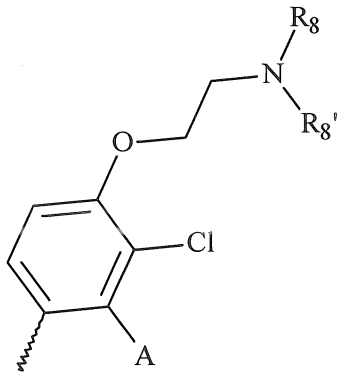
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là nguyên tử cacbon.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{12} là nguyên tử hydro.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó :



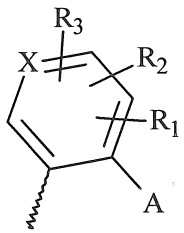
là



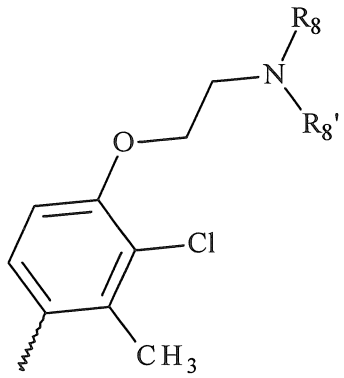
,

trong đó A, R_8 và R_8' như được xác định trong điểm 1.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó :



là



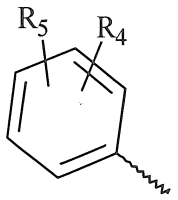
,

trong đó R_8 và R_8' như được xác định trong điểm 1.

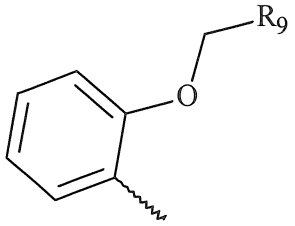
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 là nhóm (C_1-C_6)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý hoặc nhóm -O-alkyl(C_1-C_6)-R_9.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_5 là nguyên tử hydro.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó :



là



,

trong đó R_9 như được xác định trong điểm 1.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_6 là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_8)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6).

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_7 là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl hoặc heteroaryl.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_8 và R_8' độc lập với nhau, là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (R_8, R_8') tạo với nguyên tử nitơ mang chúng một vòng không thơm chứa từ 5 đến 7 cạnh, ngoài nguyên tử nitơ, vòng này còn chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu rằng nitơ được đề cập đến có thể được thế bằng một nhóm là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_9 là -Cy_1, -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2, hoặc -Cy_1-alkyl(C_0-C_6)-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_2.

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó Cy_1 là nhóm heteroaryl.

17. Hợp chất theo điểm 15, trong đó Cy_2 là nhóm phenyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm morpholinyl, nhóm furanyl hoặc nhóm xyclopropyl.

18. Hợp chất theo điểm 15, trong đó R_9 là $-Cy_1-Cy_2$ trong đó Cy_1 là nhóm pyrimidinyl và Cy_2 là nhóm phenyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm morpholinyl, nhóm furanyl, hoặc nhóm xyclopropyl.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm các hợp chất sau:

- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl) propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(furan-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2-metoxyetoxy) phenyl] propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-(pyrazin-2-yl metoxy)phenyl]propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]

phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(triflometyl) pyridin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

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

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

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

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

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

- Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,

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

- Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,

- etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoat,

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-

xyclopropylpyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic,

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

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

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

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

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

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

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

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

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

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

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxy pyridin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic,
- Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metyl pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxy phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-3-{2-[(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-metyl pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[(2-metoxy etyl)amino]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic,
- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]

phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metyl phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

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

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

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

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-metyl pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

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

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

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-metylpyridin-3-yl)

pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,

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

- 2,2,2-trifloetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,

- propan-2-yl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl) etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,

- 2-metoxyetyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl) etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,

- etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,

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

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

- Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flo phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-metoxy pyrimidin-4-yl)metoxy]phenyl}propanoic,
- Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(prop-1-yn-1-yl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-hydroxy phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(propan-2-yloxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-metoxyetoxy)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-etyl phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}metoxy)phenyl]propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,
- Axit (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]

phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(5-metoxy-2-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

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

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

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{2,3-diclo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy}propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flophenyl) pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-2-[(6-[4-(benzyloxy)phenyl]-(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-2-[((5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-[4-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy]-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- Axit (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

- metyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl) etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,

- etyl (2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-clo-4-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy]-2-metyl phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-flo

phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,

- etyl (2R)-3-{2-[(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)metoxy]phenyl}-2-{[5($5S_a$)-{3-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-2-metylphenyl}-6-(4-flophenyl) thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoat,

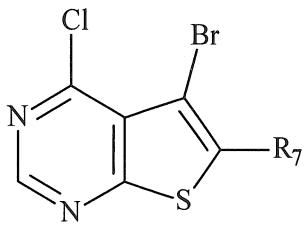
- {[(2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy] phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxy phenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoyl]oxy}metyl 2,2-dimetyl propanoat,

- (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d] pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl) propanoat,

- 2-(dimetylamino)-2-oxoetyl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat,

- 2-(2-metoxyetoxy)etyl (2R)-2-{[($5S_a$)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl] oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoat.

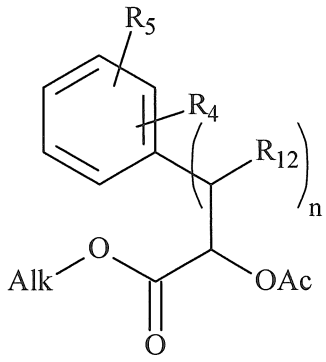
20. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định theo điểm 1, được đặc trưng ở chỗ, quy trình này sử dụng hợp chất có công thức (II-a) làm nguyên liệu ban đầu:



(II-a)

trong đó R_7 như được định nghĩa trong công thức (I),

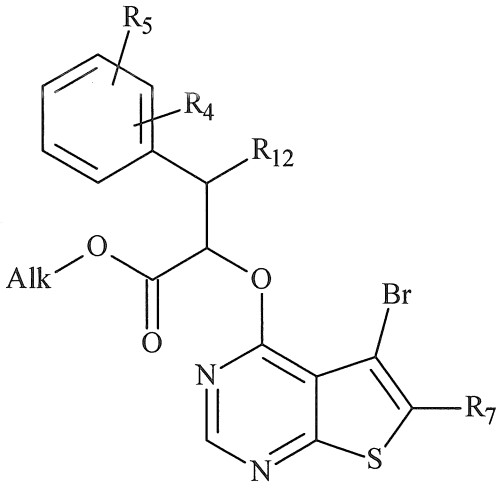
hợp chất có công thức (II-a) được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (III):



(III)

trong đó R_4, R_5, R_{12} và n như được định nghĩa trong công thức (I), và Alk là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

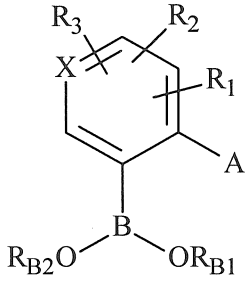
để thu được hợp chất có công thức (IV):



(IV)

trong đó R_4, R_5, R_7, R_{12} và n như được định nghĩa trong công thức (I) và Alk như được định nghĩa ở trên,

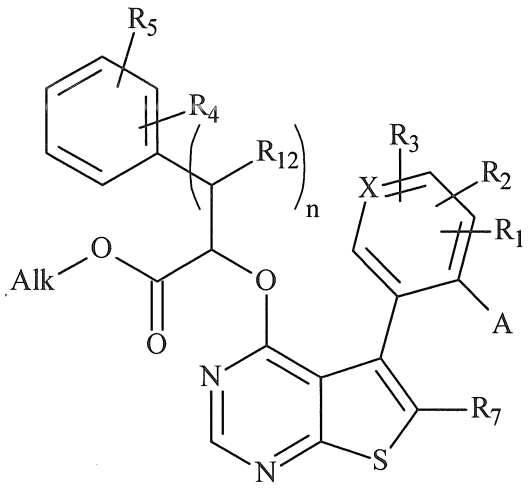
hợp chất có công thức (IV) còn được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (V):



(V)

trong đó R_1, R_2, R_3, X và A như được định nghĩa trong công thức (I), và R_{B1} và R_{B2} là hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B1} và R_{B2} tạo với oxy mang chúng một vòng được metyl hóa tùy ý,

để thu được hợp chất có công thức (VI):



(VI)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_{12}, X, A và n như được định nghĩa trong công thức (I) và Alk như được định nghĩa ở trên,

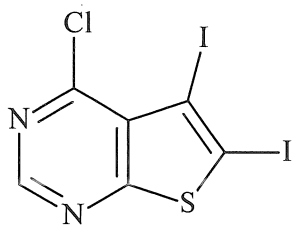
nhóm chức este Alk-O-C(O)- của hợp chất có công thức (VI) được thủy phân để tạo thành axit carboxylic, axit này có thể tùy ý được phản ứng với rượu có công thức R_6OH trong đó R_6 như được định nghĩa trong công thức (I),

để thu được hợp chất có công thức (I), hợp chất này có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, được chuyển hóa, nếu cần, thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ dược dụng và được tách tùy ý thành các chất đồng phân của nó

theo kỹ thuật tách thông thường,

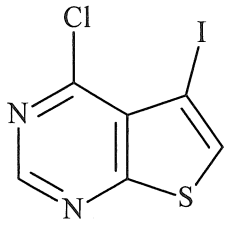
được hiểu là, ở bất cứ thời điểm nào được coi là thích hợp trong quá trình được mô tả ở trên, một số nhóm (hydroxy, amino...) của chất phản ứng ban đầu hoặc chất trung gian của quy trình tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được loại bảo vệ và chức hóa theo các yêu cầu của quy trình tổng hợp.

21. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định theo điểm 1, được đặc trưng ở chỗ, quy trình này sử dụng hợp chất có công thức (II-b) làm nguyên liệu ban đầu:



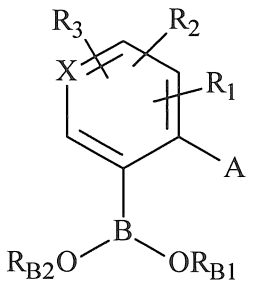
(II-b)

hợp chất có công thức (II-b) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (II-c):



(II-c)

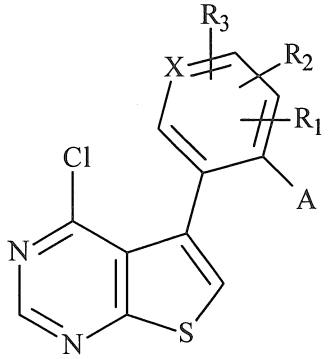
hợp chất có công thức (II-c) được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (V):



(V)

trong đó R_1, R_2, R_3, X và A như được định nghĩa trong công thức (I), và R_{B1} và R_{B2} là hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B1} và R_{B2} tạo với oxy mang chúng một vòng được metyl hóa tùy ý,

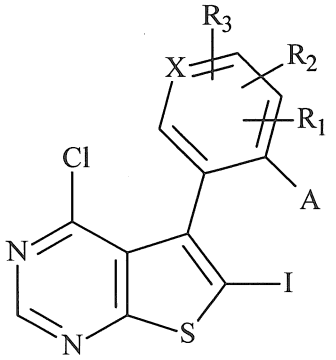
thu được hợp chất có công thức (VII):



(VII)

trong đó R_1, R_2, R_3, A và X như được định nghĩa trong công thức (I),

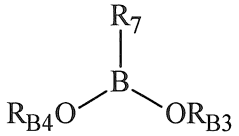
hợp chất có công thức (VII) còn phản ứng với I_2 với sự có mặt của lithi diisopropylamit để thu được hợp chất có công thức (VIII):



(VIII)

trong đó R_1, R_2, R_3, A và X như được định nghĩa trong công thức (I),

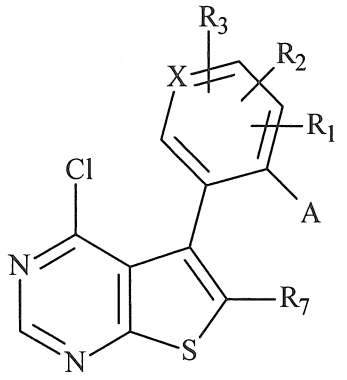
hợp chất có công thức (VIII) còn được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (IX):



(IX)

trong đó R_7 như được định nghĩa trong công thức (I), và R_{B3} và R_{B4} là hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B3} và R_{B4} tạo với oxy mang chúng một vòng được metyl hóa tùy ý,

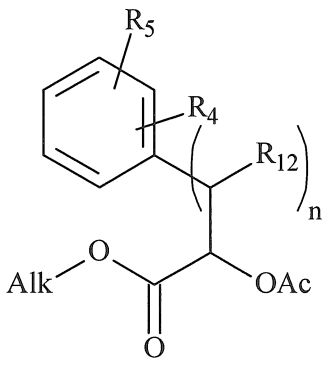
để thu được hợp chất có công thức (X):



(X)

trong đó R_1, R_2, R_3, A, X và R_7 như được định nghĩa trong công thức (I),

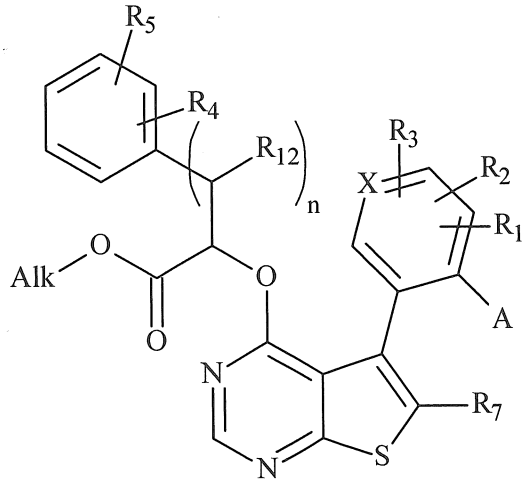
hợp chất có công thức (X) còn được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (III):



(III)

trong đó R_4, R_5, R_{12} và n như được định nghĩa trong công thức (I), và Alk là nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

để thu được hợp chất có công thức (VI):



(VI)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_{12}, X, A và n như được định nghĩa trong công thức (I) và Alk như được định nghĩa ở trên,

nhóm chức este của hợp chất có công thức (VI) được thủy phân để tạo thành axit carboxylic, axit này có thể tùy ý được phản ứng với rượu có công thức R_6OH trong đó R_6 như được định nghĩa trong công thức (I),

để thu được hợp chất có công thức (I), hợp chất này có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, được chuyển hóa, nếu cần, thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ dược dụng và được tách tùy ý thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

được hiểu là, ở bất cứ thời điểm nào được coi là thích hợp trong quá trình được mô tả ở trên, một số nhóm (hydroxy, amino...) của chất phản ứng ban đầu hoặc chất trung gian của quy trình tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được loại bảo vệ và chức hóa theo các yêu cầu của quy trình tổng hợp.

22. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 hoặc muối cộng của nó với axit hoặc bazơ dược dụng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

23. Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 với một tác nhân chống ung thư được chọn từ các tác nhân gây độc gen, chất độc gián phân, chất chống chuyển hóa, chất ức chế proteasome, chất ức chế kinaza và các kháng thể.

24. Dược phẩm chứa hỗn hợp được xác định theo điểm 23 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng.