



(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)



1-0035886

(51)^{2020.01} C07D 401/14; A61P 19/02; C07D
403/14; A61P 37/00; A61K 31/506;
A61P 25/00

(13) B

(21) 1-2020-02958

(22) 30/10/2018

(86) PCT/US2018/058104 30/10/2018

(87) WO2019/089512 09/05/2019

(30) 62/581,967 06/11/2017 US

(45) 26/06/2023 423

(43) 27/07/2020 388ASC

(73) ELI LILLY AND COMPANY (US)

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America

(72) HENRY, Kenneth James, JR. (US); KHILEVICH, Albert (US); KUKLISH, Steven,
Lee (US); PARTRIDGE, Katherine, Marie (US); QUIMBY, Steven, James (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ TYROSIN KINAZA BRUTON (BTK) VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các chất ức chế kinaza tyrosin Bruton (BTK), các muối dược
dụng, và các dược phẩm chứa chúng. Các hợp chất, muối, hoặc dược phẩm này là hữu ích
để điều trị các bệnh tự miễn như chứng viêm đa khớp dạng thấp.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất là các chất ức chế kinaza tyrosin, cụ thể là các chất ức chế kinaza tyrosin Bruton (BTK - Bruton's tyrosine kinase), là hữu dụng trong điều trị các bệnh viêm hoặc tự miễn, như bệnh viêm đa khớp dạng thấp (RA - Rheumatoid Arthritis), bệnh xơ cứng rải rác (MS - Multiple Sclerosis), và/hoặc bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE - Systemic Lupus Erythematosus). Sáng chế cũng đề cập đến các quy trình điều chế các chất ức chế này và các dược phẩm chứa các chất ức chế này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mặc dù đã có những tiến bộ trong điều trị bệnh RA, vẫn có những đòi hỏi đáng kể chưa được đáp ứng về việc tìm kiếm những liệu pháp được cải thiện để điều trị an toàn và hiệu quả bệnh này và các tình trạng bệnh lý viêm hoặc tự miễn dịch khác. Các liệu pháp điều trị hiện nay đang sử dụng các thuốc kháng viêm không steroid, các glucocorticoid, và các thuốc chống thấp khớp cải thiện tình trạng bệnh (DMARD - disease modifying anti-rheumatic drug) như methotrexat, các chất ức chế kinaza janus, các chất ức chế yếu tố hoại tử khối u, các chất cải biến đồng kích thích, các chất ức chế interleukin-6, và các thuốc làm suy kiệt tế bào B. Tuy nhiên, đã được báo cáo là các tác nhân chữa bệnh này có các tác dụng phụ khác nhau, và việc điều trị bằng các tác nhân sinh học đòi hỏi tiềm truyền nhưng một số bệnh nhân có thể nên tránh điều này. Ngoài ra, phác đồ hiện nay để kiểm soát RA đòi hỏi việc tạo ra sự ức chế miễn dịch trong thời gian dài, để duy trì sự thuyên giảm ở ít hơn 50% bệnh nhân (Xem F.H. Prince, et al., *Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice*, Arthritis Res. Ther. 14 (2) (2012) R68, *Targeted Treatments for Rheumatoid Arthritis 2*, Burmesterm G.R. and Pope, J.E., Lancet (2017), 389:2238-2248).

BTK là tyrosin thuộc họ TEC các kinaza tyrosin không phải thụ thể. Nó là cần thiết cho việc truyền tín hiệu do thụ thể tế bào B (BCR - B cell receptor) làm trung gian và các đáp ứng duy trì được tập hợp tế bào B. Việc truyền tín hiệu qua BCR giúp

kiểm soát hàng loạt các đáp ứng với chất kích động gồm quá trình quá trình hoạt hóa, tăng sinh và biệt hóa các tế bào sinh kháng thể thành thực. Tin rằng các chất ức chế BTK là hữu dụng trong việc ức chế quá trình sản xuất các tự kháng thể, nhờ đó điều trị được các bệnh do tự kháng thể làm trung gian. BTK cũng được biểu hiện trong các tế bào tạo huyết khác, như các bạch cầu đơn nhân to, các đại thực bào, và các tế bào mỡ, trong đó nó điều tiết một số đáp ứng miễn dịch, như việc sản xuất TNF được kích thích thông qua các thụ thể Fc. Do đó, chứng viêm do TNF làm trung gian có thể được điều biến bởi các chất ức chế BTK phân tử nhỏ. Các thử nghiệm tiền lâm sàng đối với các chất ức chế BTK phân tử nhỏ đã cho thấy hiệu quả ở các mẫu bệnh luput và chứng viêm khớp được tạo bởi collagen (Xem, ví dụ, *Bruton's kinase tyrosin inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis*, Whang J. A. and Chang B.Y., Drug Discovery Today (2014), Volume 19, Number 8, 1200-1224). Việc hướng đích BTK cho các chất ức chế phân tử nhỏ có thể là có lợi hơn các liệu pháp sinh học đối với RA như hoạt hóa và/hoặc điều biến các đáp ứng tế bào B, trong khi duy trì tốt hơn khả năng miễn dịch mong muốn (Xem, ví dụ, *Targeting B cells in treatment of autoimmunity*, Franks, S. E., et al., Current Opinion in Immunology (2016), 43:39-45).

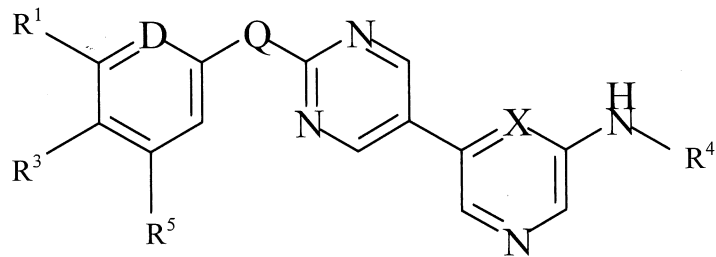
Do đó, vẫn tồn tại nhu cầu chưa được đáp ứng về các tác nhân cải thiện mà có thể mang lại sự điều trị cả an toàn, hiệu quả và thuận tiện đối với các bệnh viêm và/hoặc tự miễn, mà không gây ra những yếu tố bất lợi như đối với các tác nhân đã biết. Công bố đơn patent Mỹ số US 2014/0162983 bộc lộ một số chế phẩm và phương pháp điều chế pyrimidin và pyridin có hoạt tính ức chế BTK, và nêu ra các hợp chất hữu dụng trong điều trị một số bệnh gồm ung thư, luput, các rối loạn dị ứng, bệnh Sjogren và chứng viêm đa khớp dạng thấp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất khác cũng hữu dụng trong điều trị các bệnh tự miễn như RA, MS, và/hoặc SLE. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế đáp ứng được nhu cầu trong điều trị các tình trạng bệnh lý do BTK làm trung gian với hiệu quả, và tác dụng phụ và/hoặc tính dung nạp được cải thiện. Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế BTK, và chứng tỏ được khả năng ức chế hiệu quả BTK với tính chọn lọc có lợi so với các kinaza TEC tyrosin khác. Theo đó, tin rằng các hợp chất theo sáng

chế là hữu dụng trong điều trị các tình trạng bệnh lý mà việc truyền tín hiệu BTK có vai trò, như RA, MS, và/hoặc SLE.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



Công thức I

trong đó:

D là $-\text{CR}^2-$ hoặc N,

Q là O hoặc NH,

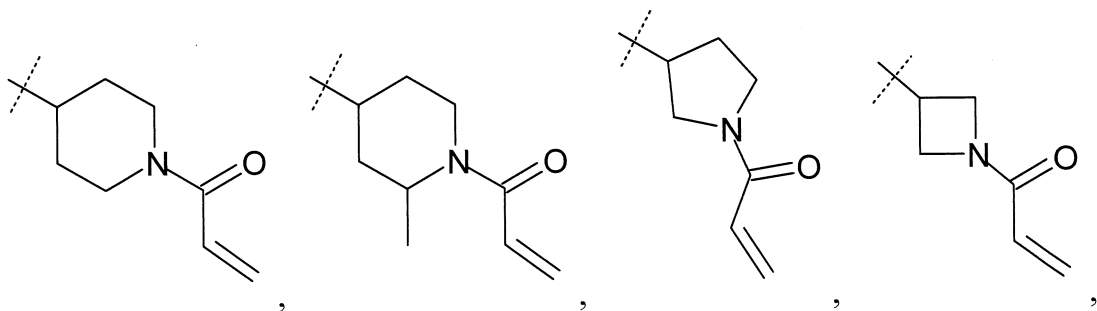
X là $-\text{CH}-$ hoặc N,

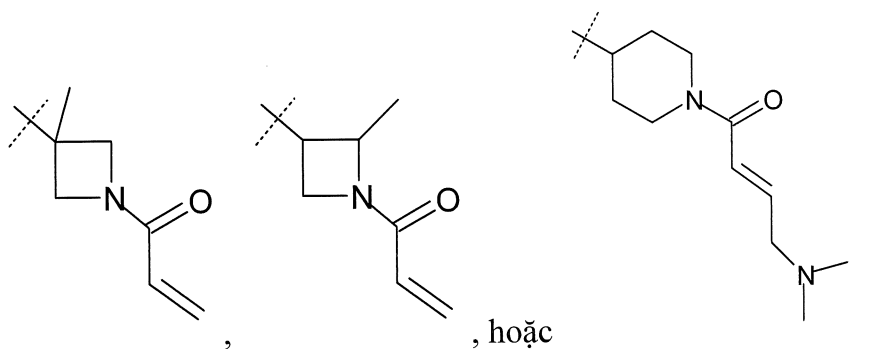
R^1 là $-\text{H}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, hoặc $-\text{C}\equiv\text{CH}$,

R^2 là $-\text{H}$, $-\text{F}$ hoặc $-\text{OCF}_3$,

R^3 là $-\text{H}$, $-\text{Cl}$ hoặc $-\text{F}$,

R^4 là



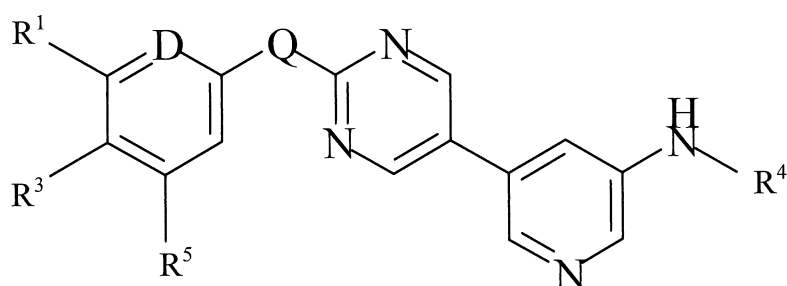


R^5 là $-H$ hoặc $-F$,

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được định nghĩa trên đây, trong đó D là $-CR^2-$, R^1 là $-Cl$, R^3 là $-H$, và R^5 là $-H$.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia:



Công thức Ia

trong đó:

D là $-CR^2-$ hoặc N,

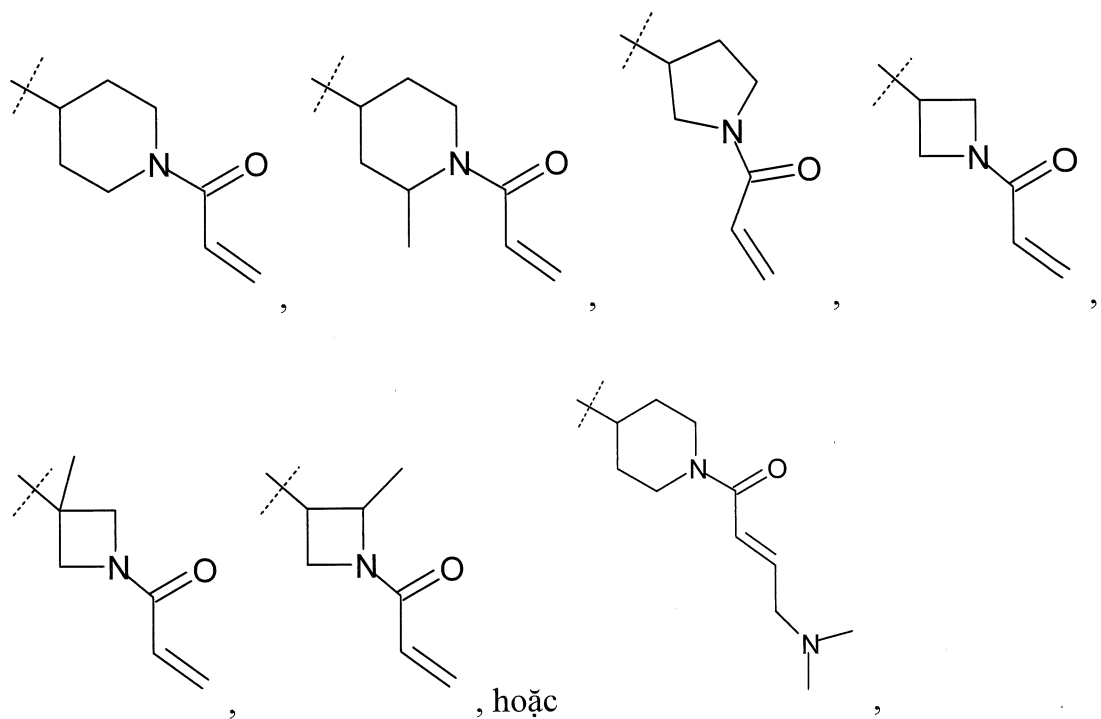
Q là O hoặc NH,

R^1 là $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, hoặc $-C\equiv CH$,

R^2 là $-H$, $-F$ hoặc $-OCF_3$,

R^3 là $-H$, $-Cl$ hoặc $-F$,

R^4 là

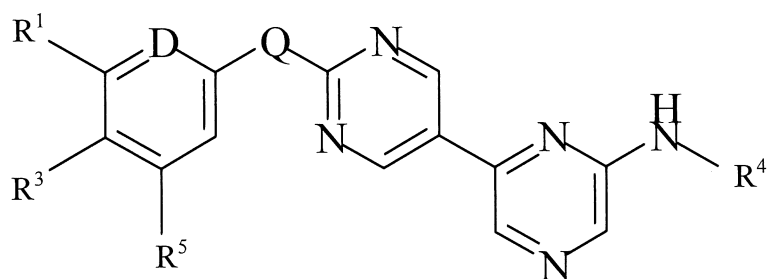


R^5 là $-H$ hoặc $-F$,

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia như được định nghĩa trên đây, trong đó D là $-CR^2-$, R^1 là $-Cl$, R^3 là $-H$, và R^5 là $-H$.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib:



Công thức Ib

trong đó:

D là $-CR^2-$ hoặc N,

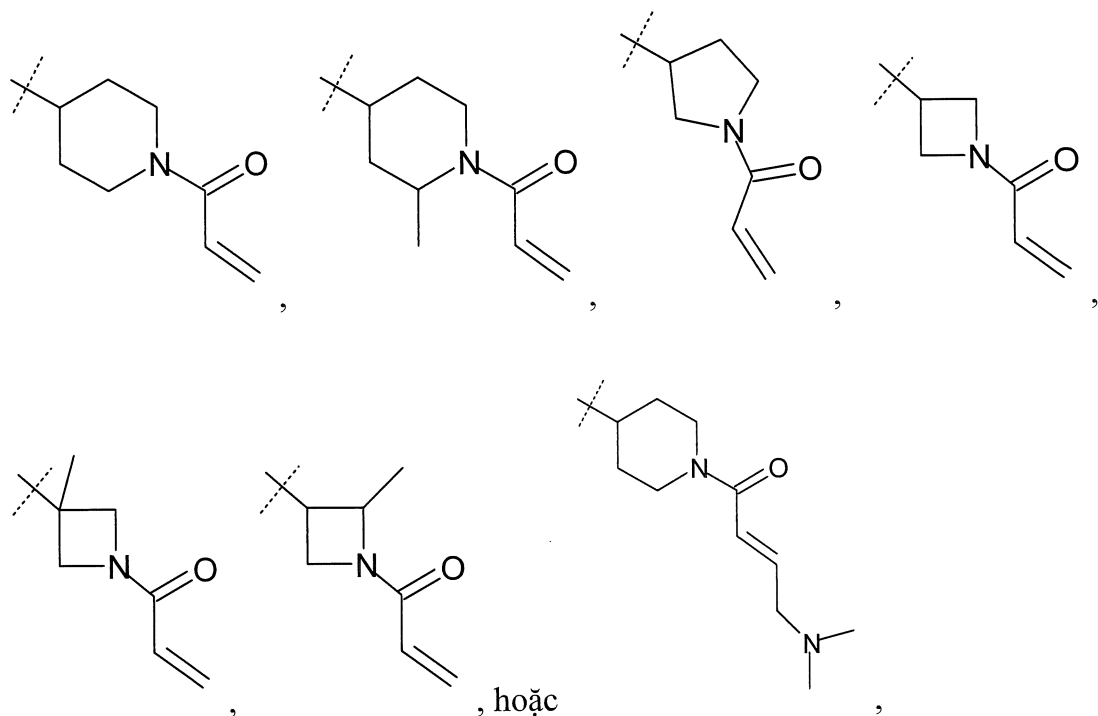
Q là O hoặc NH,

R^1 là -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃, hoặc -C≡CH,

R^2 là -H, -F hoặc -OCF₃,

R^3 là -H, -Cl hoặc -F,

R^4 là



R^5 là -H hoặc -F,

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib như được định nghĩa trên đây, trong đó D là -CR²-, R^1 là -Cl, R^3 là -H, và R^5 là -H.

Các phương án cụ thể dưới đây là các hợp chất và/hoặc các muối có công thức I, Ia, và/hoặc Ib.

Sáng chế đề xuất hợp chất 1-[4-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất 1-[3-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất 1-[4-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất 1-[4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất 1-[4-[[5-[2-[[6-(triflometyl)-2-pyridyl]amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm có:

1-[3-[[5-[2-(3-clo-2-flo-phenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

3-[5-[5-[(1-prop-2-enoylazetidin-3-yl)amino]-3-pyridyl]pyrimidin-2-yl]oxybenzonitril;

1-[3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[5-[2-[3-(triflometyl)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)-4-flo-phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[5-[2-[3-(triflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[5-[2-(3-flophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-3-metyl-azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[5-[2-(3-clo-4-flo-phenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[5-[2-(3-ethynylphenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

(S)-1-(3-((5-(2-((3-(diflometoxy)phenyl)amino)pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-{(3S)-3-[(5-{2-[(6-methylpyridin-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}pyridin-3-yl)amino]pyrrolidin-1-yl}prop-2-en-1-on;

1-[3-[[5-[2-[3-(triflometyl)anilino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;

1-[4-[[5-[2-[(6-methyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;

1-[4-[[5-[2-[[6-(triflometyl)-2-pyridyl]amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;

1-[4-[[5-[2-(2-pyridylamino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;

(E)-1-[4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(3-flophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-[3-(triflometyl)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-[3-(triflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-(2-phenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-3-methylazetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(3,5-diflophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-2-methylazetidin-1-yl]prop-2-en-1-on, chất đồng phân 1;

1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(triflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(3-clo-4-flo-anilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[(3S)-3-[[6-[2-[2-(triflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-[3-(triflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[4-[[6-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;

1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(diflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-[(6-metyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(4-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(3-metoxypheoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-[2-(triflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[4-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;

(E)-1-[4-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on;

(E)-1-[4-[[6-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on; và

1-[4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-2-metyl-1-piperidyl]prop-2-en-1-on,
hoặc muối được dụng của nó.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá được dụng.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị chứng viêm đa khớp dạng thấp. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh xơ cứng rải rác. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh luput ban đỏ toàn thân. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị hội chứng Sjögren. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị chứng pemphigut.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị chứng viêm đa khớp dạng thấp. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh xơ cứng rải rác. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh luput ban đỏ toàn thân. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng

trong điều trị hội chứng Sjögren. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị chứng pemphigut.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị chứng viêm đa khớp dạng thấp. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh xơ cứng rải rác. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh luput ban đỏ toàn thân. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị hội chứng Sjögren. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ib, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị chứng pemphigut.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị chứng viêm đa khớp dạng thấp. Ngoài ra, sáng chế đề xuất 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh xơ cứng rải rác. Ngoài ra, sáng chế đề xuất 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh luput ban đỏ toàn thân. Ngoài ra, sáng chế đề xuất 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị hội chứng Sjögren. Ngoài ra, sáng chế đề xuất 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị chứng pemphigut.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất 1-[4-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị chứng viêm đa khớp dạng thấp. Ngoài ra, sáng chế đề xuất 1-[4-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh xơ cứng rải rác. Ngoài ra, sáng chế đề xuất 1-[4-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-

piperidyl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh luput ban đỏ toàn thân. Ngoài ra, sáng chế đề xuất 1-[4-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị hội chứng Sjögren. Ngoài ra, sáng chế đề xuất 1-[4-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị chứng pemphigut.

Bản mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị chứng viêm đa khớp dạng thấp. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh xơ cứng rải rác. Bản mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh luput ban đỏ toàn thân. Bản mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị hội chứng Sjögren. Bản mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị chứng pemphigut.

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, để sử dụng trong điều trị chứng viêm đa khớp dạng thấp. Sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, để sử dụng trong điều trị bệnh xơ cứng rải rác. Sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, để sử dụng trong điều trị bệnh luput ban đỏ toàn thân. Sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, để sử dụng trong điều trị hội chứng Sjögren. Sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, để sử dụng trong điều trị chứng pemphigut.

Ngoài ra, bản mô tả mô tả phương pháp điều trị chứng viêm đa khớp dạng thấp, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân cần điều trị này một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó. Ngoài ra, bản mô tả mô tả

phương pháp điều trị bệnh xơ cứng rải rác, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân cần điều trị này một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó. Ngoài ra, bản mô tả mô tả phương pháp điều trị bệnh luput ban đỏ toàn thân, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân cần điều trị này một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó. Ngoài ra, bản mô tả mô tả phương pháp điều trị hội chứng Sjögren, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân cần điều trị này một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó. Ngoài ra, bản mô tả mô tả phương pháp điều trị chứng pemphigut, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân cần điều trị này một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả mô tả phương pháp điều trị chứng viêm đa khớp dạng thấp bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân cần điều trị này một lượng hữu hiệu 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó. Bản mô tả mô tả phương pháp điều trị bệnh xơ cứng rải rác bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân cần điều trị này một lượng hữu hiệu 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó. Bản mô tả mô tả phương pháp điều trị bệnh luput ban đỏ toàn thân bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân cần điều trị này một lượng hữu hiệu 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó. Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hội chứng Sjögren bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân cần điều trị này một lượng hữu hiệu 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó. Bản mô tả mô tả phương pháp điều trị chứng pemphigut bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân cần điều trị này một lượng hữu hiệu 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối cộng axit mà tồn tại ở dạng kết hợp với phần bazơ của hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib. Các muối này gồm các

muối được dụng, ví dụ các muối được liệt kê trong Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Ngoài các muối được dụng, các muối khác cũng được dự tính nằm trong phạm vi của sáng chế. Chúng có thể đóng vai trò là các hợp chất trung gian trong quá trình tinh chế các hợp chất hoặc trong việc điều chế các muối được dụng khác, hoặc là hữu dụng để nhận diện, đặc trưng hóa hoặc tinh chế các hợp chất theo sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bệnh nhân” được dùng để chỉ động vật máu nóng như động vật có vú và gồm cả con người. Người là bệnh nhân được ưu tiên. Theo một số phương án nhất định, bệnh nhân có đặc trưng nữa là mắc bệnh viêm hoặc tự miễn dịch mà có thể sẽ có lợi khi hoạt tính BTK giảm đi. Bệnh viêm hoặc tự miễn dịch mà được cho là có lợi khi hoạt tính BTK giảm đi gồm RA, MS, luput và đặc biệt là SLE, MS gồm bệnh xơ cứng rải rác tái phát thuyên giảm (RRMS - relapsing remitting Multiple Sclerosis) và bệnh xơ cứng rải rác nguyên phát tiến triển (PPMS - primary progressive Multiple Sclerosis), hội chứng Sjögren, và chứng pemphigut gồm cả chứng pemphigut thể thông thường.

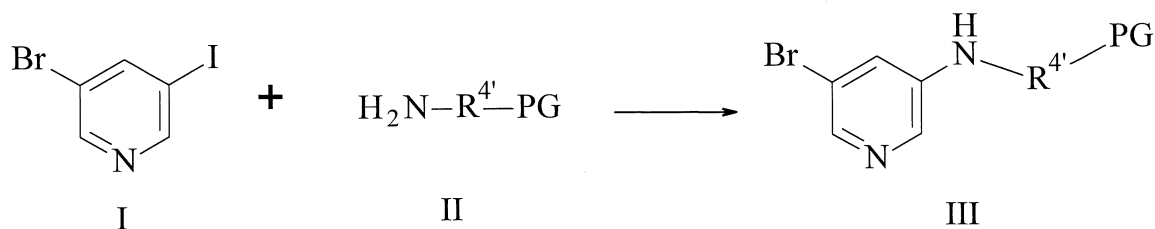
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể điều trị bệnh viêm hoặc tự miễn dịch bằng cách cung cấp cho bệnh nhân đang có các triệu chứng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib. Do đó, như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “việc điều trị” và/hoặc “điều trị” được dùng để chỉ tất cả các quá trình, trong đó có thể có việc làm chậm, làm gián đoạn, làm ngừng, kiểm soát, hoặc chấm dứt sự tiến triển của rối loạn hiện có và/hoặc các triệu chứng của nó, nhưng không nhất thiết dùng để chỉ ra việc loại bỏ hoàn toàn tất cả các triệu chứng của rối loạn. Việc điều trị gồm việc cung cấp hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh viêm hoặc tự miễn dịch hoặc tình trạng bệnh lý ở động vật có vú, đặc biệt là ở người, mà có thể sẽ có lợi từ việc mức hoạt tính của BTK giảm đi, và gồm: (a) việc ức chế tiến triển tiếp theo của bệnh, tức là, làm ngừng sự phát triển của bệnh; và (b) làm thuyên giảm bệnh, tức là làm cho bệnh hoặc rối loạn thoái triển hoặc làm giảm các triệu chứng hoặc biến chứng của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” của hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, được dùng để chỉ một lượng mà hữu hiệu trong điều trị rối loạn, như bệnh viêm hoặc tự miễn dịch được mô tả ở đây. Khi xác định một liều lượng hoặc một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib, một số yếu tố được xem xét, gồm, hợp chất có công thức I, Ia, và/hoặc Ib nào được cung cấp; liệu có đang cung cấp đồng thời các tác nhân khác; loài động vật có vú; kích cỡ, tuổi, và tình trạng sức khỏe chung của đối tượng; mức độ liên quan hoặc mức trầm trọng của rối loạn, như rối loạn viêm hoặc tự miễn; đáp ứng của bệnh nhân cụ thể; phương thức cung cấp; các đặc tính sinh khả dụng của chế phẩm được cung cấp; chế độ liều lượng được chọn; và các yếu tố có liên quan khác.

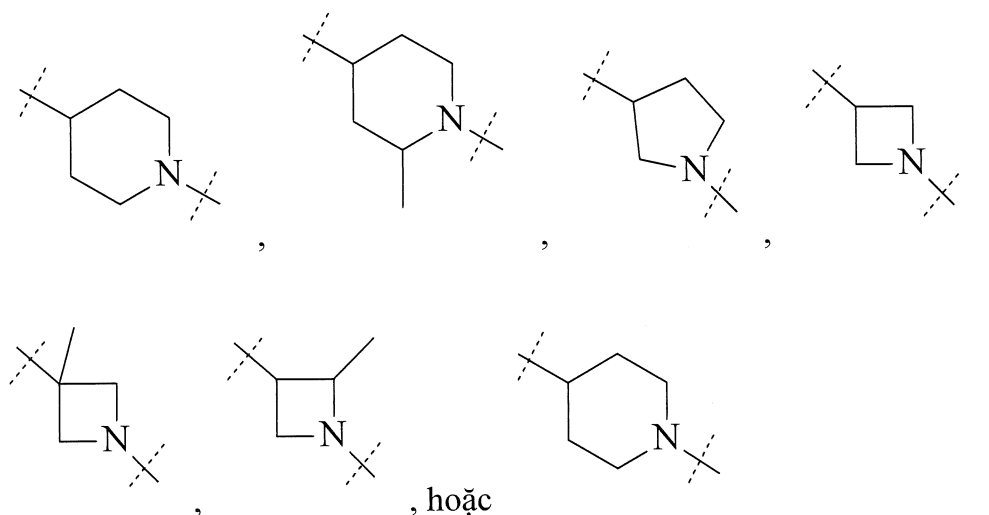
Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một mình hoặc dưới dạng dược phẩm kết hợp với các chất mang hoặc các tá dược được dùng, tỷ lệ, và bản chất của chúng được xác định bằng độ hòa tan và các tính chất hóa học, gồm độ ổn định, của hợp chất được chọn, đường dùng được chọn, và thực hành sử dụng thuốc chuẩn. Các hợp chất theo sáng chế, trong khi bản thân chúng hữu hiệu, cũng có thể được bào chế bào chế và cung cấp ở dạng các muối được dùng của chúng. Các dược phẩm được ưu tiên có thể được bào chế ở dạng viên nén, viên nang, dung dịch để cung cấp qua đường miệng, hoặc dung dịch tiêm truyền. Viên nén, viên nang, hoặc dung dịch này có thể chứa hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu để điều trị cho bệnh nhân cần điều trị. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực bào chế dược phẩm này có thể dễ dàng lựa chọn dạng và đường dùng thích hợp tùy theo các đặc tính cụ thể của hợp chất được lựa chọn, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý cần được điều trị, giai đoạn của rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý, và các yếu tố có liên quan khác (Xem, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2012).

Các ký hiệu viết tắt nhất định được định nghĩa dưới đây: “AcOH” được dùng để chỉ axit axetic; “Ac” được dùng để chỉ axetyl; “ACN” được dùng để chỉ axetonitril; “Bn” được dùng để chỉ benzyl; “BOC” được dùng để chỉ *tert*-butylcarbonyloxy; “BTK” được dùng để chỉ kinaza tyrosin Bruton; “*n*-BuLi” được dùng để chỉ *n*-butyllithi; “*sec*-BuLi” được dùng để chỉ *sec*-butyllithi; “Bz” được dùng để chỉ

carbobenzyloxy; “CIA” được dùng để chỉ chứng viêm khớp được tạo ra bởi collagen; “DCM” được dùng để chỉ diclometan hoặc metylen clorua; “DIPEA” được dùng để chỉ N,N-diisopropyletylamin; “DMF” được dùng để chỉ N,N-dimetylformamit; “DMA” được dùng để chỉ dimetylaxetamit; “DMSO” được dùng để chỉ dimetylsulfoxit; “DTT” được dùng để chỉ dithiothreitol; “EDTA” được dùng để chỉ etylendiamin tetaxetat; “EGFR” được dùng để chỉ thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì; “EGTA” được dùng để chỉ axit etylen glycol-bis(β -aminoetyl ete)-N,N,N',N'-tetraaxetic; “Et₂O” được dùng để chỉ etyl ete hoặc dietyl ete; “EtOAc” được dùng để chỉ etyl axetat; “EtOH” được dùng để chỉ etanol; “dung dịch đệm FACS” được dùng để chỉ nước muối được đệm phosphat (PBS - phosphat-buffered saline), 2% huyết thanh bê, 1 mM EDTA, và 0,1% natri azit, “h” được dùng để chỉ giờ; “GST” được dùng để chỉ glutathion S-transferaza; “HEC” được dùng để chỉ hydroxyetyl xenluloza; “HEPES” được dùng để chỉ axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazintansulfonic; “HWB” được dùng để chỉ máu toàn phần của người; “IC₅₀” được dùng để chỉ nồng độ của tác nhân mà tạo ra 50% đáp ứng ức chế tối đa; “LC-ES/MS” được dùng để chỉ phổ khối phun điện tử sắc ký lỏng; “LDA” được dùng để chỉ lithi diisopropylamit; “min” được dùng để chỉ phút; “Me” được dùng để chỉ metyl; “MeOH” được dùng để chỉ metanol hoặc rượu metylic; “MTBE” được dùng để chỉ metyl-*tert*-butyl ete; “NMP” được dùng để chỉ N-metylpyrolidinon hoặc 1-metylpyrolidinon; “OAc” được dùng để chỉ axetyloxy; “³³P” được dùng để chỉ phospho-33; “P80” được dùng để chỉ chất hoạt động bề mặt polysorbat-80; “Prep.” được dùng để chỉ sự điều chế. “PO” được dùng để chỉ việc cung cấp qua đường miệng; “psi” được dùng để chỉ pao trên inơ vuông; “RT” được dùng để chỉ nhiệt độ trong phòng; “TEA” được dùng để chỉ trietylamin; “TFA” được dùng để chỉ axit trifloaxetic; “THF” được dùng để chỉ tetrahydrofuran. “HATU” được dùng để chỉ N-[(dimetylamin)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmetylen]-N-metylmetanamini hexaflophosphat N-oxit; “XPhos Palladacycle Gen 2” được dùng để chỉ clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II). Chất đồng phân 1 được dùng để chỉ chất đồng phân đối ảnh được rửa giải ra đầu tiên từ quá trình tinh chế bằng sắc ký trong điều kiện tinh chế được nêu ra.



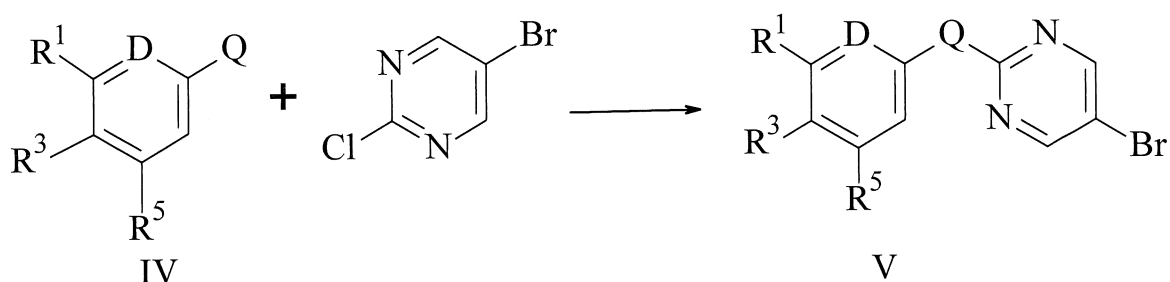
$\text{R}^{4'}$ có thể được chọn từ:



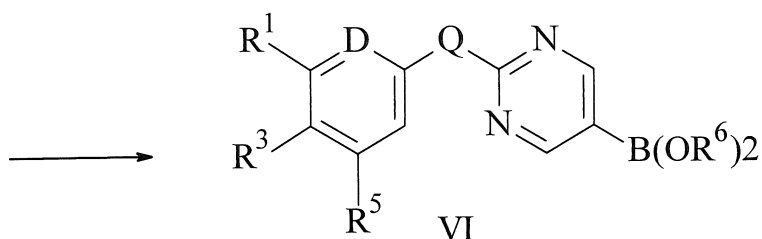
Sơ đồ 1 mô tả quá trình amin hóa 3-bromo-5-iodopyridin (I). Như đã được mô tả rõ trong các tài liệu chuyên ngành, rất nhiều điều kiện phản ứng khác nhau có thể được sử dụng thực hiện sự kết hợp này, nói chung là có liên quan đến chất xúc tác kim loại chuyển tiếp và phức chất phối tử thích hợp, như đồng (phản ứng kết hợp Ullmann) với sự có mặt của bazơ yếu, hoặc paladi (phản ứng kết hợp ngang Buchwald-Hartwig). Gốc amin bổ sung được bảo vệ thích hợp (được chọn từ các $\text{R}^{4'}$ được mô tả trên đây) có thể có mặt trong chất nền amin liên quan đến sự kết hợp ngang, trong đó nhóm bảo vệ (PG) có thể được loại bỏ và sau đó được chức hóa ở các bước sau. Các nhóm bảo vệ thích hợp gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, BOC, Bz, Bn, Me, trityl, hoặc axetyl. Cụ thể hơn, khoảng 1 đương lượng amin được thể thích hợp chứa gốc amino được bảo vệ bổ sung (II) có thể được gia nhiệt cùng với khoảng 0,75 - 1 đương lượng 3-bromo-5-iodopyridin với sự có mặt của khoảng 0,1 - 0,25 đương lượng nguồn đồng(I), ví dụ, đồng(I) bromua, và khoảng 0,1 - 0,25 đương lượng phức chất phối tử thích hợp, ví dụ, BINOL hoặc 1,1'-bi-2-naphthol, trong dung môi phân cực thích hợp, như DMF hoặc

DMSO, chứa khoảng 1,25 - 1,5 đương lượng bazơ thích hợp, như kali phosphat hoặc natri cacbonat, để thu được sản phẩm amin được N-aryl hóa được bảo vệ (III).

Sơ đồ 2



Q = OH, NH₂,
NHCH₃, hoặc NH-PG



R⁶ = H hoặc -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-

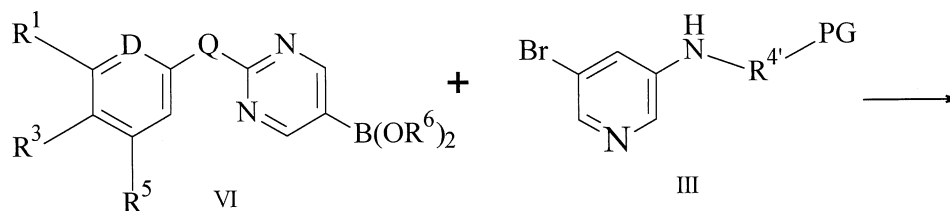
Sơ đồ 2 mô tả quá trình điều chế các este của và các axit 2-oxo- và 2-aminopyrimidin-5-yl boronic (VI). Nói chung, trong phản ứng S_NAr, như đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, phenol được thế hoặc được thế nhiều lần thích hợp (IV; D=CR², trong đó R² được chọn từ H, F, hoặc OCF₃; Q=OH; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, CN, OCF₃, OCF₂H), anilin được thế hoặc được thế nhiều lần (IV; aminopyridin D=CR², trong đó R² được chọn từ H, F, hoặc OCF₃; Q=OH; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, CN, OCF₃, OCF₂H), 2-aminopyridin được thế hoặc được thế nhiều lần (IV; D=N; Q=NH₂; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, CN, OCF₃, OCF₂H), hoặc aminopyridin được thế N (IV; D=N; Q=NHCH₃ hoặc, ví dụ, NH-PG, trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp để dễ dàng được loại bỏ cũng được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này), có thể được kết hợp với 5-bromo-2-clopyrimidin, có hoặc không có bazơ vô cơ hoặc không ái nhân, để lần lượt tạo ra 2-phenoxy-5-bromopyrimidin được

thể hoặc được thể nhiều lần thích hợp (V ; $D=CR^2$, trong đó R^2 được chọn từ H, F, hoặc OCF_3 ; $Q=O$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3} \text{ alkyl}, C_{1-3} \text{ alkoxy}, CN, OCF_3, OCF_2H$), 2-aminophenyl-5-bromopyrimidin được thể hoặc được thể nhiều lần thích hợp (V ; $D=CR^2$, trong đó R^2 được chọn từ H, F, hoặc OCF_3 ; $Q=N$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3} \text{ alkyl}, C_{1-3} \text{ alkoxy}, CN, OCF_3, OCF_2H$), hoặc 2-aminopyridyl-5-bromopyrimidin được thể hoặc được thể nhiều lần thích hợp ($V, D=N$; $Q=NH, R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3} \text{ alkyl}, C_{1-3} \text{ alkoxy}, CN, OCF_3, OCF_2H$). Cụ thể hơn, khoảng 1,0 - 1,25 đương lượng phenol được thể hoặc được thể nhiều lần thích hợp có thể được gia nhiệt, đến khoảng $100^\circ C$, cùng với khoảng 1 đương lượng 5-bromo-2-clopyrimidin và khoảng 2,5 hoặc nhiều hơn đương lượng bazơ thích hợp như K_2CO_3 , trong dung môi hữu cơ có cực thích hợp, ví dụ, DMF, để tạo ra hợp chất phenoxy-5-bromopyrimidin được thể hoặc được thể nhiều lần ở vị trí 2 (V ; $D=CR^2$, trong đó R^2 được chọn từ H, F, hoặc OCF_3 ; $Q=O$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3} \text{ alkyl}, C_{1-3} \text{ alkoxy}, CN, OCF_3, OCF_2H$). Cụ thể hơn, khoảng 1 đương lượng anilin hoặc 2-aminopyridin được thể hoặc được thể nhiều lần và khoảng 1 đương lượng 5-bromo-2-clopyrimidin có thể được gia nhiệt cùng nhau ở nhiệt độ thích hợp trong dung môi hữu cơ có cực thích hợp, ví dụ, NMP, trong điều kiện chiếu vi sóng, để lần lượt tạo ra hợp chất anilino-5-bromopyrimidin được thể hoặc được thể nhiều lần ở vị trí 2 (V ; $D=CR^2$, trong đó R^2 được chọn từ H, F, hoặc OCF_3 ; $Q=NH$; $R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3} \text{ alkyl}, C_{1-3} \text{ alkoxy}, CN, OCF_3, OCF_2H$) hoặc hợp chất aminopyridyl-5-bromopyrimidin được thể hoặc được thể nhiều lần ở vị trí 2 (V ; $D=N$; $Q=NH, R^1, R^3, R^5=H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3} \text{ alkyl}, C_{1-3} \text{ alkoxy}, CN, OCF_3, OCF_2H$).

Quá trình chuyển hóa aryl bromua thành axit boronic ($R^6=H$) hoặc boronat este [$R^6= -C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$] là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Axit boronic VI ($R^6=H$), có thể được điều chế từ hợp chất loại V, ví dụ, trong dung môi hoặc hỗn hợp dung môi hữu cơ có cực thích hợp, ví dụ, THF/toluen, bằng cách trao đổi lithi-halogen sử dụng *n*-BuLi, *sec*-BuLi, hoặc LDA, ở nhiệt độ thấp, có tới các chất aryllithi được tạo tại chỗ bằng trialkylborat. Quá trình thủy phân sau đó trong dung môi rượu thích hợp có thể tạo ra axit boronic. Cụ thể hơn, khoảng 1 đương lượng 2-phenoxy-5-bromopyrimidin được thể thích hợp có thể được hòa tan trong hỗn hợp toluen:THF 4:1 và làm lạnh xuống khoảng $-70^\circ C$. Khoảng 1,2 - 1,6 đương lượng triisopropylborat có

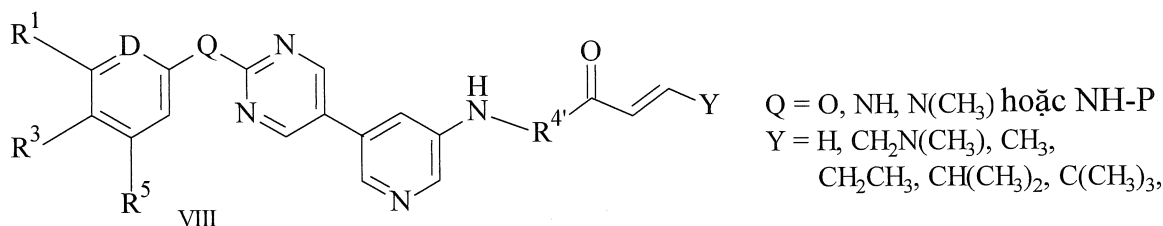
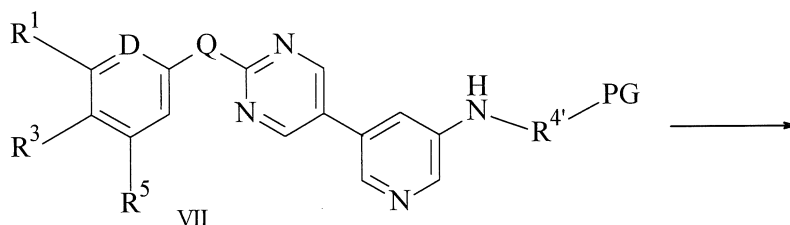
thể được cho nhỏ giọt vào, có bổ sung chậm khoảng 1,3 - 1,6 đương lượng *n*-BuLi sau đó ở -70°C. Việc bổ sung MeOH dư, sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và bổ sung nước có điều chỉnh độ pH để axit hóa có thể thu được axit 2-phenoxy-pyrimidin-5-yl boronic được thể thích hợp (VI; D=CR² như được mô tả trên đây; Q=O; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, CN, OCF₃, OCF₂H; R⁶=H). Ngoài ra, este của axit pinacol boronic có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp do kim loại chuyển tiếp làm trung gian cũng được mô tả rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cụ thể hơn, khoảng 1 đương lượng phenoxy- hoặc anilino-5-bromopyrimidin được thể nhiều lần hoặc một lần ở vị trí 2 thích hợp (V; D=CR² như được mô tả trên đây; Q=O hoặc N; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, CN, OCF₃, OCF₂H), hoặc aminopyridyl-5-bromopyrimidin được thể nhiều lần hoặc một lần ở vị trí 2 (V; D=N; Q=NH, R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, CN, OCF₃, OCF₂H) lần lượt có thể được xử lý bằng 1,2 đương lượng bis(pinacolato)diboron với sự có mặt của khoảng 0,1 - 0,2 đương lượng phức chất phối tử paladi, ví dụ, phức chất tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) hoặc 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua - DCM, và bazơ yếu, ví dụ, KOAc, NaOAc, hoặc K₂CO₃, trong dung môi hữu cơ có cực, ví dụ, Et₂O, THF, DMF, hoặc 1,4-dioxan, trong khí quyển nitơ hoặc argon có gia nhiệt để lần lượt tạo ra 2-mono- hoặc polysubstituted phenoxy- hoặc anilino-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin tương ứng (VI; D=CR² như được mô tả trên đây; Q=O hoặc NH; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, CN, OCF₃, OCF₂H; R⁶= -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-) hoặc aminopyridyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin được thể một lần hoặc nhiều lần ở vị trí 2 tương ứng (VI; D=N; Q=NH, R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, CN, OCF₃, OCF₂H).

Sơ đồ 3



Q = O, NH, N(CH₃) hoặc N-PG

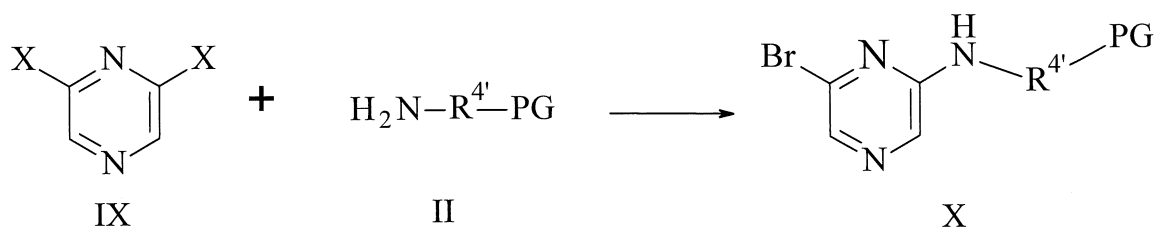
R⁶ = H hoặc -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-



Sơ đồ 3 mô tả quá trình điều chế các hợp chất loại VIII (với R^{4'} được chọn từ các nhóm được liệt kê trên đây), chúng có thể được điều chế bằng quá trình kết hợp do kim loại chuyển tiếp làm trung gian, là đã được mô tả rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, của 5-bromopridin được thế ở vị trí 3 thích hợp III (với PG như được mô tả trong Sơ đồ 1) và este của axit boronic hoặc axit pyrimidin-2-yl boronic được thế ở vị trí 2 thích hợp, để tạo ra hợp chất trung gian VII được bảo vệ amino (với PG như được mô tả trong Sơ đồ 1; D, R¹, R³, R⁵, và Q như được mô tả trong Sơ đồ 2), sau đó khử bảo vệ và axyl hóa. Cụ thể hơn, khoảng 1 đương lượng 5-bromopridin được thế thích hợp ở vị trí 3 (III) có thể được gia nhiệt có chiếu vi sóng với khoảng 1-1,2 đương lượng axit boronic hoặc este của axit boronic thích hợp (VI, R=H hoặc -C(CH₃)₂(CH₃)₂C-) và khoảng 0,05 - 0,1 đương lượng phức chất phối tử paladi, ví dụ, phức chất tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) hoặc 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua – DCM, với sự có mặt của bazơ yếu thích hợp, ví dụ, KOAc, CsCO₃, CsF, hoặc NaHCO₃, và hỗn hợp nước và dung môi hữu cơ có cực thích hợp, ví dụ, THF hoặc 1,4-dioxan, để tạo ra các hợp chất loại VII (với PG là như được mô tả

trong Sơ đồ 1 và D, R¹, R³, R⁵, và Q là như được mô tả trong Sơ đồ 2). Việc khử bảo vệ nhóm bảo vệ sau đó có thể được thực hiện theo nhiều phương pháp khác nhau thích hợp để áp dụng cho nhóm bảo vệ nói trên và đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cụ thể hơn, khoảng 1 đương lượng hợp chất loại VII được thể thích hợp, trong đó PG = BOC, có thể được xử lý bằng lượng dư axit thích hợp, ví dụ, HCl hoặc TFA, trong dung môi hữu cơ thích hợp, ví dụ, DCM, EtOAc, hoặc THF, để tạo ra amin thô được khử bảo vệ. Việc axyl hóa tại chỗ sau đó bằng acryloyl clorua hoặc acryloyl clorua được thể thích hợp có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ hữu cơ không ái nhân thích hợp, ví dụ, DIPEA hoặc TEA, trong dung môi hữu cơ thích hợp, như DCM hoặc THF, ở khoảng nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến -78 °C, để tạo ra các hợp chất loại VIII (với D, R¹, R³, R⁵, và Q là như được mô tả trong Sơ đồ 2). Cụ thể hơn, khoảng 1 đương lượng amin thô được khử bảo vệ nêu trên có thể được hòa tan vào DCM với sự có mặt của DIPEA dư, làm lạnh xuống -78 °C, và cho nhỏ giọt khoảng 1 - 1,1 đương lượng axyloyl clorua được hòa tan trong DCM vào, tạo ra hợp chất loại VIII mong muốn (Q=O hoặc NH; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, CN, OCF₃, OCF₂H; Y= H, CH₂N(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃).

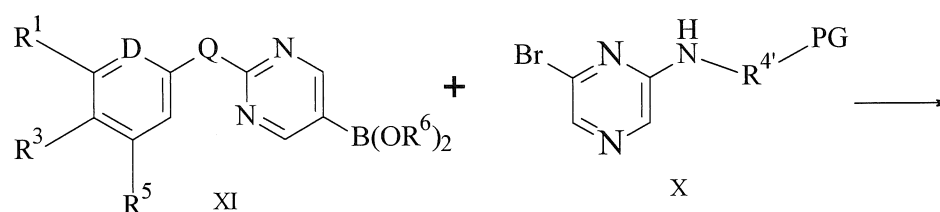
Sơ đồ 4



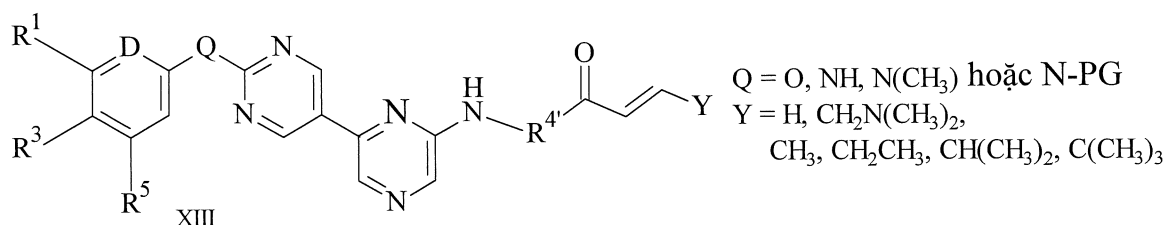
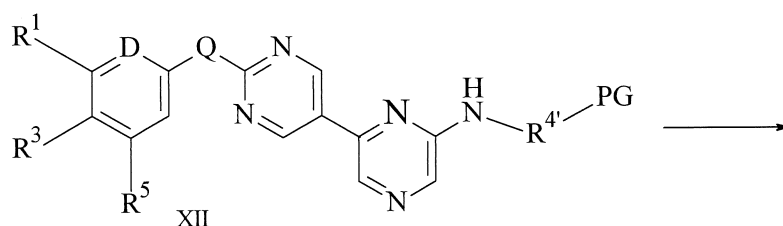
Sơ đồ 4 mô tả quá trình amin hóa 2,3-dihalopyrazin (IX; X = Cl, Br, I). Như đã được mô tả rõ trong các tài liệu chuyên ngành, rất nhiều những điều kiện phản ứng khác nhau, tương tự với những điều kiện được mô tả trong Sơ đồ 1, có thể được sử dụng để thực hiện việc kết hợp này, nói chung là liên quan đến sự chuyển vị loại S_NAr của 2-halogen của 2,6-dihalopyrazin, hoặc chất xúc tác kim loại chuyển tiếp và phức chất phối tử thích hợp, như đồng (phản ứng kết hợp Ullmann) với sự có mặt của bazơ yếu, hoặc paladi (phản ứng kết hợp ngang Buchwald-Hartwig). Gốc amin bổ sung được bảo vệ thích hợp (được chọn từ các nhóm R^{4'} được bảo vệ như được mô tả trong

Sơ đồ 1) có thể có mặt ở chất nền amin liên quan đến quá trình chuyển vị hoặc liên kết ngang, trong đó nhóm bảo vệ (PG) có thể được loại bỏ và chức hóa sau đó ở các bước sau. Các nhóm bảo vệ thích hợp gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, BOC, Bz, Bn, Me, trityl, hoặc axetyl. Cụ thể hơn, khoảng 1 đương lượng diamin được bảo vệ một lần và được thể thích hợp (II) có thể được gia nhiệt cùng với khoảng 0,75 - 1 đương lượng 2,6-dibromopyrazin với sự có mặt của khoảng 1,25 - 1,5 đương lượng amin không ái nhân, như TEA, trong dung môi có cực thích hợp, như DMF hoặc DMSO, có gia nhiệt ở khoảng 90 °C trong khoảng từ 4 đến 18 giờ, để tạo ra sản phẩm amin được N-aryl hóa được bảo vệ (X).

Sơ đồ 5



Q = O, NH, N(CH₃) hoặc N-PG
R⁶ = H hoặc -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-



Sơ đồ 5 mô tả quá trình điều chế các hợp chất loại VIII, mà có thể được điều chế theo các điều kiện quy trình tương tự như các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ 3, đặc biệt là, quy trình kết hợp ngang có kim loại chuyển tiếp làm trung gian, như được mô tả rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, của 5-halopyrazin được thể ở vị trí 2 thích hợp X (với PG là như được mô tả trong Sơ đồ 4) và axit pyrimidin-2-yl boronic được thể ở vị

trí 5 thích hợp hoặc este của axit boronic XI (với D, R¹, R³, R⁵, và Q là như được mô tả trong Sơ đồ 2), thu được hợp chất trung gian được bảo vệ amino XII (với PG là như được mô tả trong Sơ đồ 1; D, R¹, R³, R⁵, và Q là như được mô tả trong Sơ đồ 2). Việc axyl hóa và khử bảo vệ sau đó như được mô tả trong Sơ đồ 3 có thể được thực hiện để tạo ra hợp chất mong muốn loại XII. Cụ thể hơn, khoảng 1 đương lượng 6-halopyrazin được thể ở vị trí 2 được thể thích hợp (X) có thể được gia nhiệt có chiếu vi sóng với khoảng 1-1,2 đương lượng axit boronic thích hợp hoặc este của axit boronic XI và khoảng 0,05-0,1 đương lượng phức chất phối tử paladi, ví dụ, phức chất tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) hoặc 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua – DCM, với sự có mặt của bazơ yếu thích hợp, ví dụ, KOAc, CsCO₃, CsF, hoặc NaHCO₃, và hỗn hợp nước và dung môi hữu cơ có cực thích hợp, ví dụ, THF hoặc 1,4-dioxan, để tạo ra các hợp chất loại XI (với PG là như được mô tả trong Sơ đồ 4, và D, R¹, R³, R⁵, và Q là như được mô tả trong Sơ đồ 2). Việc khử bảo vệ nhóm bảo vệ sau đó có thể được thực hiện theo nhiều phương pháp khác nhau thích hợp để áp dụng cho nhóm bảo vệ nói trên và đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cụ thể hơn, khoảng 1 đương lượng hợp chất loại XII được thể thích hợp, trong đó PG = BOC, có thể được xử lý bằng lượng dư axit thích hợp, ví dụ, HCl hoặc TFA, trong dung môi hữu cơ thích hợp, ví dụ, DCM, EtOAc, hoặc THF, để tạo ra amin thô được khử bảo vệ. Việc axyl hóa tại chỗ sau đó bằng acryloyl clorua hoặc acryloyl clorua được thể thích hợp có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ hữu cơ không ái nhân thích hợp, ví dụ, DIPEA hoặc TEA, trong dung môi hữu cơ thích hợp, như DCM hoặc THF, ở khoảng nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến -78°C, để tạo ra các hợp chất loại XIII (với D, R¹, R³, R⁵, và Q là như được mô tả trong Sơ đồ 2). Cụ thể hơn, khoảng 1 đương lượng amin thô được khử bảo vệ nêu trên có thể được hòa tan trong DCM với sự có mặt của DIPEA dư, làm lạnh xuống -78°C, và cho nhỏ giọt khoảng 1 - 1,1 đương lượng acryloyl clorua được thể thích hợp được hòa tan trong DCM, thu được các hợp chất mong muốn loại XIII (D=CR² hoặc N, trong đó R² là như được mô tả trong Sơ đồ 2; Q = O hoặc NH; R⁴ được chọn từ nhóm được mô tả trong Sơ đồ 1; R¹, R³, R⁵=H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, CN, OCF₃, OCF₂H; Y=H, CH₂N(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃).

Ví dụ điều chế và ví dụ

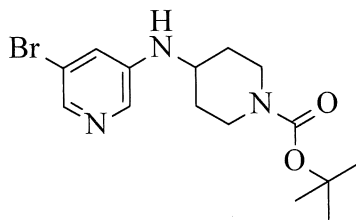
Các ví dụ điều chế và ví dụ sau minh họa tiếp sáng chế và thể hiện quá trình tổng hợp điển hình của hợp chất theo sáng chế. Các chất phản ứng và nguyên liệu khởi đầu là sẵn có hoặc có thể được tổng hợp một cách dễ dàng đối với một người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Cần hiểu rằng, các ví dụ điều chế và ví dụ được đưa ra chỉ để minh họa và không mang tính giới hạn và người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể tiến hành các sửa đổi khác nhau.

LC-ES/MS được tiến hành trên hệ thống sắc ký lỏng AGILENT® HP1100. Các kết quả đo phổ khối phun điện tử (thu được theo chế độ dương và/hoặc âm) được tạo ra trên phổ khối kế bốn cực Mass Selective Detector có giao diện với HP1100 HPLC. Điều kiện LC-MS (độ pH thấp): cột: PHENOMENEX® GEMINI® NX C18 2,1 × 50 mm 3,5 µm; gradien: 5-100% B trong 3 phút, sau đó 100% B trong 0,75 phút, hoặc 5-95% B trong 1,5 phút, sau đó 95% B trong 0,25 phút; nhiệt độ cột: 50°C +/-10°C; tốc độ dòng: 1,2 mL/phút; Dung môi A: nước được khử ion với HCOOH 0,1%; Dung môi B: ACN với axit formic 0,1%; bước sóng 214 nm. Các điều kiện LC-MS khác (độ pH cao): cột: Các cột XTERRA® MS C18 2,1×50 mm, 3,5 µm; gradien: 5% dung môi A trong 0,25 phút, gradien từ 5% đến 100% dung môi B trong 3 phút và 100% dung môi B trong 0,5 phút hoặc từ 10% đến 100% dung môi B trong 3 phút và ở 100% dung môi B trong 0,75 phút hoặc 5-95% B trong 1,5 phút, sau đó 95% B trong 0,25 phút; nhiệt độ cột: 50°C +/-10°C; tốc độ dòng: 1,2 mL/phút; dung môi A: 10 mM NH₄HCO₃ pH 9; Dung môi B: ACN; bước sóng: 214 nm.

Quang phổ NMR được thực hiện bằng phổ kế Bruker AVIII HD 400 MHz NMR hoặc phổ kế Varian VNMRS 300 hoặc 400 MHz NMR, thu được ở dạng các dung dịch CDCl₃ hoặc DMSO-d₆ theo đơn vị ppm, sử dụng dung môi dư [CDCl₃, 7,26 ppm; DMSO-d₆, 2,05 ppm] làm chuẩn tham chiếu. Khi nhiều đỉnh được báo cáo, các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng: s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (đa vạch), brs (vạch rộng), dd (hai vạch đôi), dt (hai vạch ba). Hằng số kết hợp (J), khi được báo cáo, được báo cáo theo đơn vị hec (Hz).

Ví dụ điều chế 1

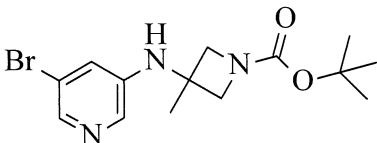
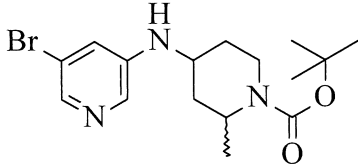
tert-butyl 4-[(5-bromo-3-pyridyl)amino]piperidin-1-carboxylat



Nạp 3-bromo-5-iodopyridin (2,0 g, 6,9 mmol), *tert*-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (1,8 g, 9,0 mmol), đồng(I) bromua (0,2 g, 1,4 mmol), 1,1'-bi-2-naphtol (0,4 g, 1,4 mmol), K₃PO₄ (2,9 g, 13,8 mmol), và DMF (6,5 g, 6,9 mL) vào lọ phản ứng 20 mL. Sục nitơ khô vào trong trong 5 phút. Đậy lọ lại và gia nhiệt đến 85°C trong tổng thời gian là 3 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và lọc hỗn hợp qua đất diatomit và đệm silicagel. Rửa dịch lọc bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên MgSO₄, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phân cận thu được bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng gradien từ 40 đến 100% EtOAc trong hexan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,6 g, hiệu suất 65%). ES/MS *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 356,0/358,0 [M+H].

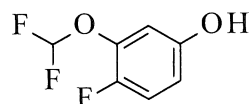
Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của ví dụ điều chế 1, sử dụng 3-bromo-5-iodopyridin và amin được thể thích hợp.

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	MS ES/MS <i>m/z</i> (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) [M+H]
2		<i>tert</i> -butyl (3S)-3-[(5-bromo-3-pyridyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat	342,0/344,0
3		<i>tert</i> -butyl 3-[(5-bromo-3-pyridyl)amino]azetidin-1-carboxylat	328,0/330,0

4		<i>tert</i> -butyl 3-[(5-bromo-3-pyridyl)amino]-3-methyl-azetidin-1-carboxylat	342,0/344,0
5		<i>tert</i> -butyl 4-((5-bromopyridin-3-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat	370,1/372,1

Ví dụ điều chế 6

3-(diflometoxy)-4-flu-phenol

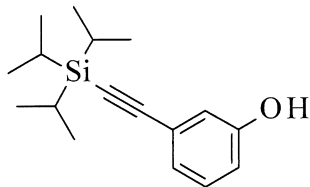


Cho 5-bromo-2-flu-1-diflometoxybenzen (1,0 g, 4,1 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,3 g, 5,0 mmol), phức chất 1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (0,3 g, 0,4 mmol), KOAc (0,8 g, 8,3 mmol), và 1,4-dioxan khan (8,3 mL) vào bình phản ứng áp suất. Sục agon vào dung dịch trong vài phút. Đậy bình phản ứng lại và gia nhiệt ở 85°C qua đêm. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và lọc qua đất diatomit. Cô đặc dịch lọc thành dầu thô màu hơi đen bằng áp suất thấp và hòa tan trong axeton (14 mL). Làm lạnh huyền phù thu được xuống 0°C và cho dung dịch kali peroxymonosulfat (3,1 g, 5,0 mmol) trong nước (13,8 mL) vào trong 10 phút. Sau khi khuấy trong 2 giờ trong khi duy trì nhiệt độ ở 0°C, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (40 mL), và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 40 mL). Tách các lớp thu được, và rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng gradien 10-50% EtOAc trong hexan,

thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,77 g, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu màu vàng. ES/MS m/z 176,8 [M-H].

Ví dụ điều chế 7

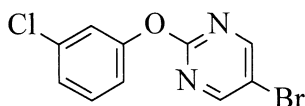
3-(2-triisopropylsilyl)phenol



Sục khí agon vào dung dịch 3-iodophenol (2,0 g, 8,9 mmol) trong THF khan (44 mL) và TEA (11 mL) trong vài phút. Cho lần lượt bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,25 g, 0,36 mmol), đồng(I) iodua (0,1 g, 0,5 mmol), và (triisopropylsilyl)axetylen (2,4 mL, 11,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng Et₂O và lọc hỗn hợp qua đất diatomit. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp thành một dầu tối màu, dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng 10% EtOAc trong hexan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,0 g, hiệu suất 98%). ES/MS m/z 273,2 [M-H].

Ví dụ điều chế 8

5-bromo-2-(3-clophenoxy)pyrimidin

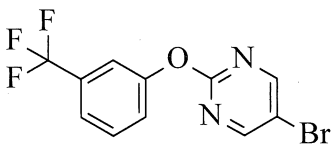
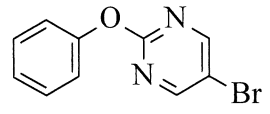
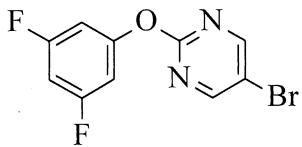
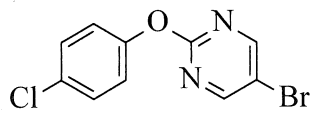
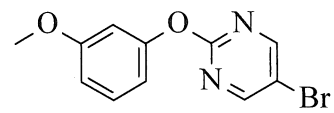


Tạo huyền phù 3-clophenol (6,0 g, 44,0 mmol), 5-bromo-2-clopyrimidin (8,1 g, 40,9 mmol) và K₂CO₃ (45,0 g, 105,0 mmol) trong DMF (30 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được trong 2 giờ ở 100°C. Pha loãng huyền phù bằng và chiết vài lần bằng EtOAc. Tách các lớp thu được, và rửa các dịch chiết hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế cặn thô bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng 100% DCM làm dung môi rửa giải, thu được

hợp chất nêu ở đề mục này (11,0 g, hiệu suất 99%). ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 284,8/286,8 [M+H].

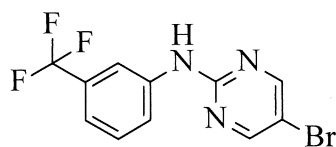
Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của ví dụ điều chế 8, sử dụng 5-bromo-2-clopyrimidin và phenol được thể thích hợp.

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) [M+H]
9		5-bromo-2-(3-clo-2-flo-phenoxy)pyrimidin	($^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}$, $^{35}\text{Cl}^{81}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}$) 302,8/304,8/306,8
10		3-(5-bromopyrimidin-2-yl)oxybenzonitril	275,8/277,8
11		5-bromo-2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin	316,8/318,8
12		5-bromo-2-[3-(diflometoxy)-4-flo-phenoxy]pyrimidin	334,8/336,8
13		5-bromo-2-[3-(triflometoxy)phenoxy]pyrimidin	334,8/336,8
14		5-bromo-2-(3-flophenoxy)pyrimidin	268,8/270,8
15		2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)oxyphenyl]etynyl-triisopropyl-silan	431,0/433,0

16		5-bromo-2-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyrimidin	318,8/320,8
17		5-bromo-2-phenoxy-pyrimidin	250,8/252,8
18		5-bromo-2-(3,5-difluorophenoxy)pyrimidin	286,8/288,8
19		5-bromo-2-(4-chlorophenoxy)pyrimidin	$(^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}, ^3$ $^5\text{Cl}^{81}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br})$ 284,8/286,8/288,8
20		5-bromo-2-(3-methoxyphenoxy)pyrimidin	280,8/282,8

Ví dụ điều chế 21

5-bromo-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-2-amin



Cho 3-aminobenzotriflorua (2,5 g, 16,0 mmol), 5-bromo-2-clopyrimidin (3,1 g, 16,0 mmol) và NMP (8,0 g, 81 mmol) vào lọ vi sóng 20 mL. Gia nhiệt lọ được bịt trong lò vi sóng trong 1 giờ ở 150°C. Chuyển hỗn hợp phản ứng vào phễu tách, pha loãng bằng EtOAc (150 mL), và lần lượt rửa bằng NaOH 1N (3 × 50 mL) và NaCl bão hòa trong nước. Tách các lớp thu được. Làm khô pha hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được một chất rắn. Tinh chế chất liệu thô bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng 30% EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải, thu được hợp

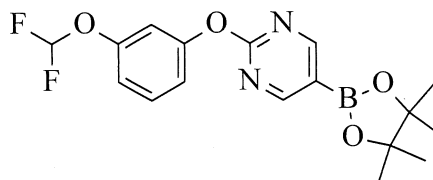
chất nêu ở đề mục này (3,37 g, hiệu suất 67%) ở dạng chất rắn màu vàng. ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) m/z 317,9/ 319,9 [M+H].

Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ điều chế 21, sử dụng 5-bromo-2-clopyrimidin và anilin được thể thích hợp.

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	MS ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) [M+H]
22		5-bromo-N-[3-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin	315,8 /317,8
23		5-bromo-N-(3-clophenyl)pyrimidin-2-amin	($^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}$, $^{35}\text{Cl}^{81}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}$) 283,8/285,8/287,8
24		5-bromo-N-(3-clo-4-flo-phenyl)pyrimidin-2-amin	($^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}$, $^{35}\text{Cl}^{81}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}$) 301,8/303,8/305,8
25		5-bromo-N-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin	334,0/335,8
26		5-bromo-N-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin	333,8/335,8

Ví dụ điều chế 27

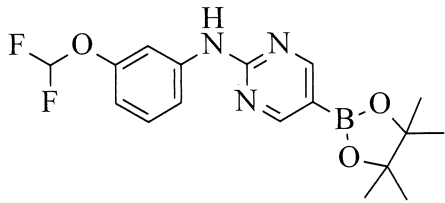
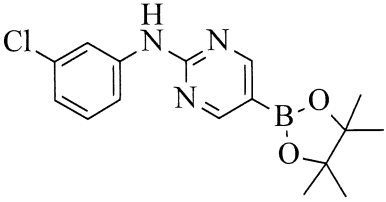
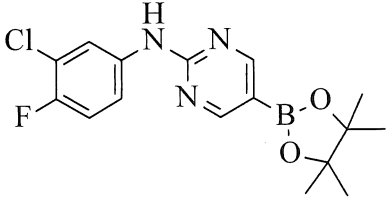
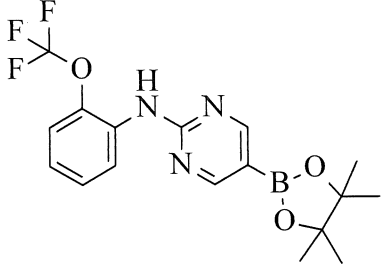
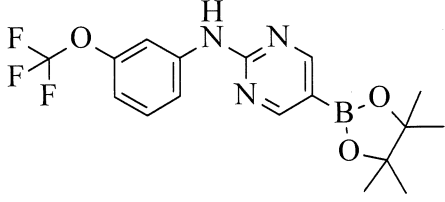
2-[3-(difluoromethoxy)phenoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin



Nạp 5-bromo-2-[3-(difluoromethoxy)phenoxy]pyrimidin (3,1 g, 9,8 mmol), bis(pinacolato)diboron (3,0 g, 12 mmol), phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua - DCM (0,8 g, 1,0 mmol), KOAc (2,0 g, 20,0 mmol), và 1,4-dioxan khan (20 mL) vào lọ áp suất. Sục agon vào trong trong vài phút. Bịt lọ áp suất lại và gia nhiệt ở 85°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng được làm lạnh này bằng EtAOc và lọc qua đất diatomit. Rửa dịch lọc lần lượt bằng và NaCl bão hòa trong nước. Tách các lớp và làm khô phần chiết hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,4 g, hiệu suất 91%) ở dạng chất rắn tối màu ở độ tinh khiết được cho là 60%. ES/MS *m/z* 365,0 [M+H].

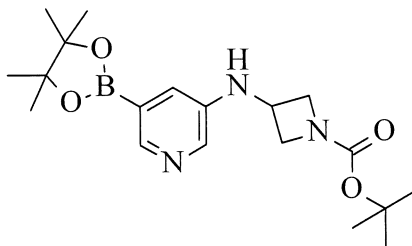
Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ điều chế 27, sử dụng bis(pinacolato)diboron và 5-bromopyrimidin được thế ở vị trí 2 thích hợp.

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	ES/MS <i>m/z</i>
28		2-(3-clophenoxy)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 333,0/335,0 [M+H] ⁺
29		5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyrimidin	367,0 [M+H]

30		N-[3-(difluoromethoxy)phenyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin	282,0 [M+H – C ₆ H ₁₀]
31		N-(3-chlorophenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin	250,0 /252,0 [M+H – C ₆ H ₁₀]
32		N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 268,0/270,0 [M+H – C ₆ H ₁₀]
33		5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-N-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin	300,0 [M+H – C ₆ H ₁₀]
34		5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-N-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin	300,0 [M+H – C ₆ H ₁₀]

Ví dụ điều chế 35

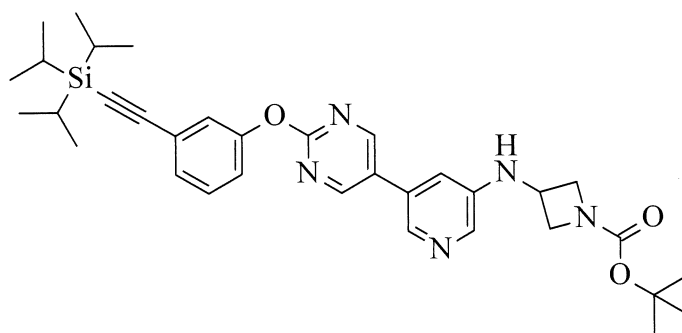
tert-butyl 3-[[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat



Nạp *tert*-butyl 3-[(5-bromo-3-pyridyl)amino]azetidin-1-carboxylat (2,6 g, 7,9 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,5 g, 9,5 mmol), phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua – DCM (0,7 g, 0,8 mmol), KOAc (1,6 g, 16,0 mmol), và 1,4-dioxan khan (16 mL) vào lọ áp suất. Sục agon vào trong trong vài phút. Bịt lọ áp suất lại và gia nhiệt ở 85°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và lọc qua đất diatomit. Cô đặc dịch lọc trong áp suất giảm thấp. Hòa tan phần cặn thu được trong EtOAc và nước; tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô đặc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,1 g, hiệu suất 63%) ở dạng bột màu nâu với độ tinh khiết 60%. ES/MS *m/z* 294 (M+H – C₆H₁₀).

Ví dụ điều chế 36

tert-butyl 3-[[5-[2-[3-(2-triisopropylsilyl)etynyl]phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat

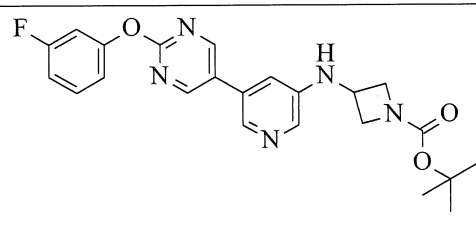


Nạp *tert*-butyl 3-[[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat (0,6 g, 0,9 mmol), 2-[3-(5-bromopyrimidin-2-yl)oxyphenyl]etynyl-triisopropylsilan (0,45 g, 1,0 mmol), phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua – DCM (0,08 g, 0,09 mmol), Cs₂CO₃ (0,6 g, 1,9 mmol), 1,4-dioxan (3,1 mL) và nước (0,9 mL) vào lọ vi sóng. Sục

agon vào hỗn hợp trong 2 phút. Bật lọ lại và gia nhiệt trong lò vi sóng trong 15 phút ở 120°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, lọc qua đất diatomit, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phân cận thu được bằng sắc ký cột nhanh, sử dụng gradien 5% MeOH trong EtOAc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,2 g, hiệu suất 36%) ở dạng dầu. ES/MS m/z 600,4 [M+H]

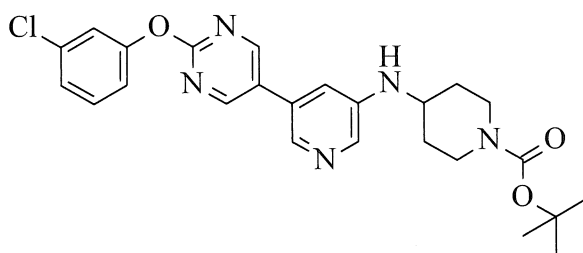
Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ điều chế 36, sử dụng *tert*-butyl 3-[[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat và 5-bromopyrimidin được thể thích hợp.

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	MS m/z [M+H]
37		<i>tert</i> -butyl 3-[[5-[2-(3-clo-2-flo-phenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 472,0/474,0 [M+H] ⁺
38		<i>tert</i> -butyl 3-[[5-[2-(3-xyanophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat	445,2
39		<i>tert</i> -butyl 3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)-4-flo-phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat	504,2
40		<i>tert</i> -butyl 3-[[5-[2-[3-(triflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-	504,2

		carboxylat	
41		tert-butyl 3-[[[5-[2-(3-fluorophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat	438,2

Ví dụ điều chế 42

tert-butyl 4-[[[5-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]piperidin-1-carboxylat

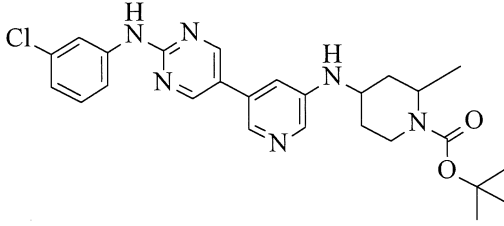


Nạp tert-butyl 4-[(5-bromo-3-pyridyl)amino]piperidin-1-carboxylat (0,5 g, 1,4 mmol), axit [2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]boronic (0,4 g, 1,5 mmol), 1,4-dioxan (4,6 mL), nước (1,4 mL), và Cs₂CO₃ (0,7 g, 2,1 mmol) vào lọ vi sóng 20 mL. Sục nitơ khan vào trong 5 phút và cho 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua (0,052 g, 0,069 mmol) vào. Phụt thêm tia nitơ vào bình, đập lại, và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 130 °C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x10mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradien từ 20 đến 100% EtOAc trong hexan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,44 g, hiệu suất 66%). ES/MS *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 482,2/484,2 [M+H].

Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ điều chế 42, sử dụng 3-bromopyridin được thế thích hợp và axit pyrimid-5-yl boronic được thế thích hợp hoặc este của axit boronic.

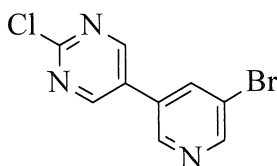
Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	ES/MS m/z [M+H]
43		<i>tert</i> -butyl 3-[[5-[2-[3-(difluoromethoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat	486,0
44		<i>tert</i> -butyl (3S)-3-[[5-[2-[3-(difluoromethoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat	500,2
45		<i>tert</i> -butyl (3S)-3-[[5-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat	468,0/470,0 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$)
46		<i>tert</i> -butyl 3-[[5-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat	454,1/456,1 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$)
47		<i>tert</i> -butyl 3-[[5-[2-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat	488,0

48		<i>tert</i> -butyl 3-[[5-[2-(3-fluorophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat	438,2
49		<i>tert</i> -butyl 3-[[5-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-3-methylazetidin-1-carboxylat	468,2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
50		<i>tert</i> -butyl (3S)-3-[[5-[2-(3-(difluoromethoxy)anilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat	499,2
51		<i>tert</i> -butyl (3S)-3-[[5-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat	467,2/469,2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
52		<i>tert</i> -butyl 4-[[5-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]piperidin-1-carboxylat	481,2/483,2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)

53		<i>tert</i> -butyl 4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-2-metyl-piperidin-1-carboxylat	495,2/497,2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
----	---	---	--

Ví dụ điều chế 54

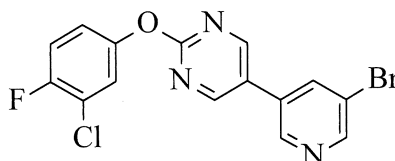
5-(5-bromo-3-pyridyl)-2-clo-pyrimidin



Nạp axit (2-clopyrimidin-5-yl)boronic (2,9 g, 18,0 mmol), 3-bromo-5-iodo-pyridin (5,0 g, 17,6 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), (700 mg, 0,96 mmol), K₂CO₃ (3,89 g, 27,9 mmol), 1,4-dioxan (150 mL), và nước (15 mL) vào bình đáy tròn. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C trong 24 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc huyền phù trên đất diatomit và cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Tạo huyền phù phần cạn thu được trong DCM, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cạn thu được bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng DCM làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,4 g, hiệu suất 50%) ở dạng chất rắn màu xám. MS *m/z* (³⁵Cl⁷⁹Br/³⁷Cl⁷⁹Br, ³⁵Cl⁸¹Br/³⁷Cl⁸¹Br) 270,0/272,0/274,0 [M+H].

Ví dụ điều chế 55

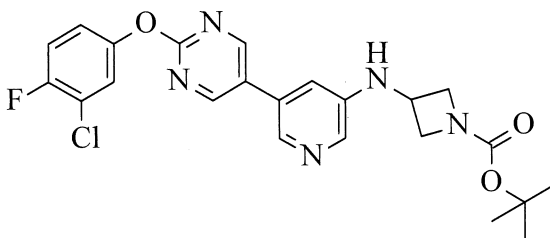
5-(5-bromo-3-pyridyl)-2-(3-clo-4-flo-phenoxy)pyrimidin



Cho 5-(5-bromo-3-pyridyl)-2-clo-pyrimidin (450 mg, 1,7 mmol), 3-clo-4-flo-phenol (293 mg, 2,0 mmol), Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,31 mmol) và DMF (6 mL) vào lọ vi sóng 20 mL. Sục nitơ vào hỗn hợp thu được trong vài phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và lọc trên đệm đất diatomit. Rửa dịch lọc lần lượt bằng NaHCO_3 (1 x 30 mL) bão hòa trong nước, nước (1 x 30 mL), và NaCl bão hòa trong nước. Tách lớp hữu cơ ra, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô đặc đến khô bằng áp suất thấp, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (710 mg, hiệu suất 101%) với độ tinh khiết được cho là 90% đủ để sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}$, $^{35}\text{Cl}^{81}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}$) 380,0/382,0/384,0 [M+H].

Ví dụ điều chế 56

5-(5-bromo-3-pyridyl)-2-(3-clo-4-flo-phenoxy)pyrimidin

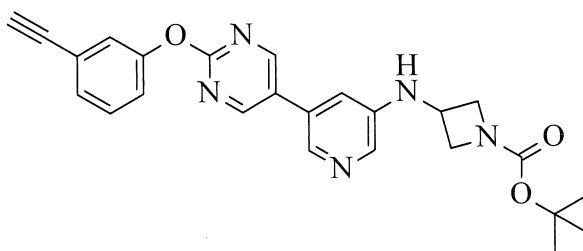


Cho 5-(5-bromo-3-pyridyl)-2-(3-clo-4-flo-phenoxy)pyrimidin (710 mg, 1,68 mmol), [(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'- triisopropyl-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1' -biphenyl)]paladi(II) metansulfonat metansulfonat (5 mg, 0,005 mmol), và natri *tert*-butoxit (194 mg, 2,0 mmol) vào lọ vi sóng có cánh khuấy. Bịt lọ này bằng màng ngăn, tạo chân không, và lại nạp nitơ ba lần. Cho *tert*-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat (0,32 mL, 2,0 mmol) và 1,4-dioxan (17 mL) vào. Gia nhiệt

lọc được bột trong lò vi sóng ở 120°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM, lọc qua đất diatomit, và cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Tinh chế cặn thô thu được bằng sắc ký nhanh silicagel, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (360 mg, hiệu suất 45%). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 472,0/474,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ví dụ điều chế 57

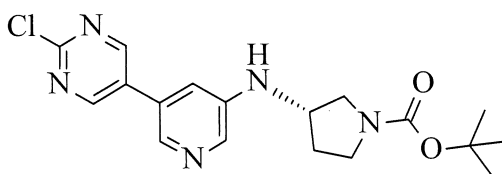
tert-butyl 3-[[5-[2-(3-etylnylphenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat



Cho dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (0,6 mL, 0,6 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 3-[[5-[2-[3-(2-triisopropylsilyletynyl)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-carboxylat (202 mg, 0,3 mmol) trong THF khan (1,33 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cho nước vào và chiết dung dịch thu được ba lần bằng EtAOc. Tách các lớp, và rửa các dịch chiết hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp thu được hợp chất nêu ở đề mục này (172 mg, hiệu suất định lượng), đủ để sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS m/z 444,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

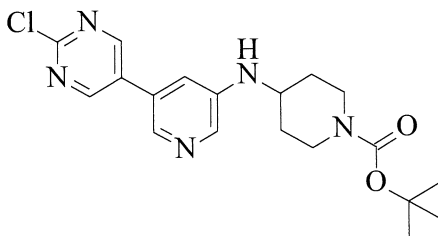
Ví dụ điều chế 58

tert-butyl (3S)-3-[[5-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat



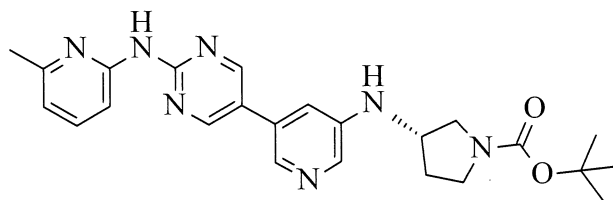
Cho *tert*-butyl (3S)-3-[(5-bromo-3-pyridyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat (5,0 g, 14,6 mmol), axit 2-clopyrimidin-5-boronic (4,8 g, 29,2 mmol), CsF (8,9g, 58,4 mmol) và tri-*tert*-butylphosphoni tetraflororat (350 mg, 1,2 mmol) vào bình áp suất 250 mL khô. Cho 1,4-dioxan (146 mL) vào và sục khí nitơ vào dung dịch trong 15 phút. Cho tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (552 mg, 0,6 mmol) vào và bình được biệt được gia nhiệt ở 85°C trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước. Lọc huyền phù trên đất diatomit và tách các lớp thu được trong dịch lọc. Chiết pha nước bằng EtAOc (2 × 150 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước (75 mL), làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng gradien từ 0 đến 10% MeOH trong DCM. Tái kết tinh sản phẩm được tinh chế từ EtOH, và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Kết tinh thêm sản phẩm từ dịch lọc, tách bằng cách lọc và rửa bằng etanol lạnh. Thu gom các sản phẩm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,4 g, hiệu suất 71%) với độ tinh khiết 88%. ES/MS *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 376,0/378,0 [M+H].

Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ điều chế 58:

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	ES/MS <i>m/z</i> (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) [M+H]
59		<i>tert</i> -butyl 4-[[5-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]amino]piperidin-1-carboxylat	390,0/ 392,0

Ví dụ điều chế 60

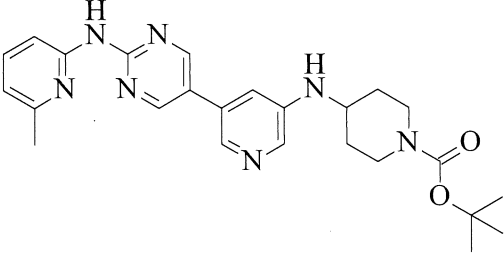
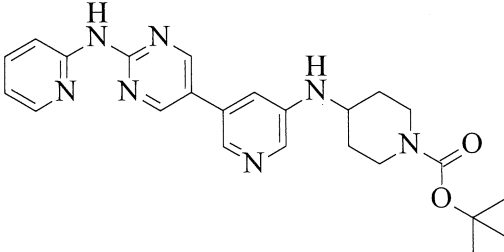
tert-butyl (3S)-3-[[5-[2-[(6-metyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat



Cho *tert*-butyl (3*S*)-3-[[5-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat (750 mg, 2,0 mmol), 2-amino-6-methylpyridin (264 mg, 2,4 mmol), K₂CO₃ (690 mg, 4,99 mmol, 0,295 mL), *tert*-butanol (10 mL), và [(2-*di-tert*-butylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (90 mg, 0,1 mmol) vào lọ 20 mL. Sục nitơ khô vào trong trong 15 phút. Gia nhiệt lọ được bịt trong lò vi sóng ở 120°C trong 45 phút. Pha loãng dung dịch bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 × 15 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng gradien từ 70 đến 100% EtOAc trong hexan, sau đó là MeOH 5% trong EtOAc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,55 g, hiệu suất 62%). ES/MS *m/z* 448,2 [M+H].

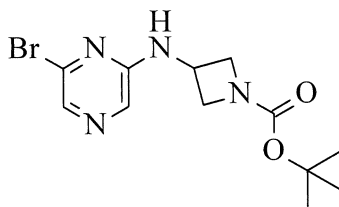
Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ điều chế 60:

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	ES/MS <i>m/z</i> [M+H]
61		<i>tert</i> -butyl 4-[[5-[2-[[6-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]piperidin-1-carboxylat	516,2

62		<i>tert</i> -butyl 4-[[5-[2-[(6-methyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]piperidin-1-carboxylat	462,2
63		<i>tert</i> -butyl 4-[[5-[2-(2-pyridylamino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]piperidin-1-carboxylat	448,2

Ví dụ điều chế 64

tert-butyl 3-[(6-bromopyrazin-2-yl)amino]azetidin-1-carboxylat



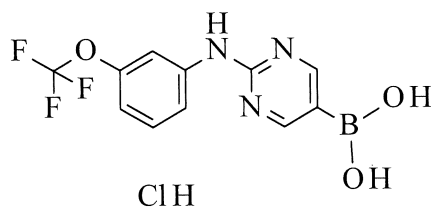
Cho 2,6-dibromopyrazin (25,0 g, 110,0 mmol) và *tert*-butyl-3-aminoazetidin-1-carboxylat (21,0 g, 120,0 mmol), dimetyl sulfoxit (100 mL) và TEA (22,0 mL, 160,0 mmol) vào lọ 8 mL có cánh khuấy. Gia nhiệt lọ được bịt này ở 90°C trong 4 giờ. Làm lạnh huyền phù xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước, và chiết bằng EtOAc (2 × 150 mL). Rửa các phần chiết thu gom được bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (2 × 50 mL) và NaCl bão hòa trong nước. Làm khô các phần chiết hữu cơ trên MgSO₄, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Hòa tan phần cặn thu được trong DCM (~ 200 mL). Cho nhỏ giọt hexan (~ 1 L) vào dung dịch được khuấy trong khoảng 1 giờ. Khuấy huyền phù này trong 1 giờ và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Tách chất kết tủa màu trắng thu được ra bằng cách lọc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25,0 g, hiệu suất 72%). ES/MS *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 329,0/331,0 [M+H].

Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ điều chế 64, sử dụng 2,6-dihalopyrazin và amin được thể thích hợp.

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	MS ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) [M+H]
65		<i>tert</i> -butyl 3-[(6-clopyrazin-2-yl)amino]azetidin-1-carboxylat	($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$)285,0/287,0 [M+H]
66		<i>tert</i> -butyl 3-[(6-bromopyrazin-2-yl)amino]-3-metylazetidin-1-carboxylat	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)343,0/345,0 [M+H]
67		<i>tert</i> -butyl 3-[(6-bromopyrazin-2-yl)amino]-2-metylazetidin-1-carboxylat	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)343,0/345,0 [M+H]
68		<i>tert</i> -butyl (3S)-3-[(6-bromopyrazin-2-yl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)365,0/366,8 0 [M+Na]
69		<i>tert</i> -butyl 4-[(6-bromopyrazin-2-yl)amino]piperidin-1-carboxylat	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)301,0/303 [M+H – tBu]

Ví dụ điều chế 70

Axit [2-[3-(triflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]boronic hydroclorua



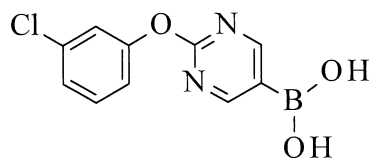
Nạp axit (2-clopyrimidin-5-yl)boronic (5,0 g, 32 mmol), 3-(triflometoxy)anilin (6,7 g, 38 mmol), etanol (16 mL) và axit clohydric (12 M trong nước, 0,13 mL, 1,6 mmol) vào RBF 100 mL. Gia nhiệt hỗn hợp đến 80°C trong 30 phút. Lấy bình ra từ thiết bị gia nhiệt và cho từ từ nước vào dung dịch được khuấy. Dung dịch dị thể trở nên đồng thể và sau đó, chất kết tủa xốp được tạo ra. Pha loãng dung dịch bằng 300 mL EtOH và 800 mL nước. Tách chất kết tủa ra bằng cách lọc và làm khô bằng áp suất thấp, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ES/MS m/z 300,0 [M+H].

Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ điều chế 70 sử dụng các chất liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	ES/MS m/z [M+H]
71		Axit [2-[3-(diflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]boronic	282,0
72		Axit [2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]boronic	250,0/252,0

Ví dụ điều chế 73

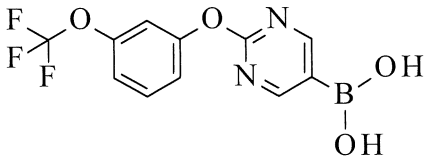
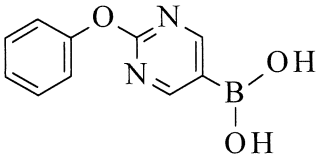
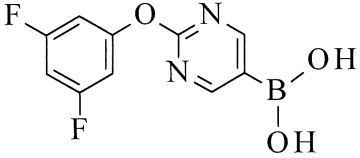
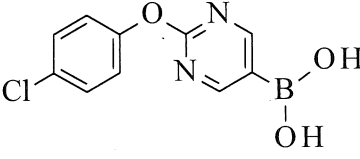
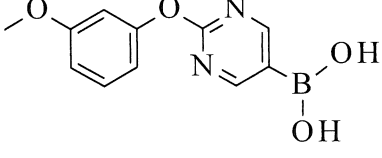
Axit [2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]boronic



Cho 5-bromo-2-(3-clophenoxy)pyrimidin (2,0 g, 6,7 mmol) vào bình 50 mL có cánh khuấy và hòa tan trong THF (5 mL) và toluen (20 mL). Cho triisopropylborat (1,9 mL, 8,2 mmol) vào trong khí quyển nitơ. Khuấy dung dịch thu được và làm lạnh trong bể đá-axeton khô ($> -70^{\circ}\text{C}$). Cho từ từ dung dịch *n*-BuLi 2,5 M trong hexan (3,5 mL, 8,8 mmol) vào hỗn hợp qua bơm tiêm trong 10 phút. Dung dịch trở nên có màu vàng chói. Sau 15 phút, tôi hỗn hợp bằng khoảng 3 mL MeOH trong khi vẫn nằm trong bể làm lạnh. Lấy bể làm lạnh ra, cho nước (10 mL) vào, và điều chỉnh độ pH đến khoảng từ 5 đến 6, sử dụng HCl 1 M trong nước và K_3PO_4 2 M trong nước. Thu gom chất rắn màu trắng thu được bằng cách lọc và rửa bằng nước. Làm khô chất rắn ở 5 mbar (500 Pa) đồng thời làm ấm nhẹ trong khoảng 1 giờ, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,09 g, hiệu suất 61%). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 251,0/253,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

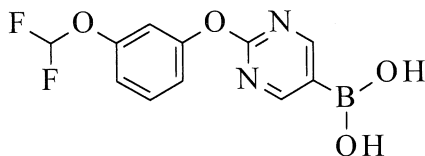
Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ điều chế 73, sử dụng 5-bromo-2-aryloxy pyrimidin được thể thích hợp.

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	ES/MS m/z $[\text{M}+\text{H}]$
74		Axit [2-(3-flophenoxy)pyrimidin-5-yl]boronic	235,0
75		Axit [2-[3-(triflometyl)phenoxy]pyrimidin-5-yl]boronic	285,0

76		Axit [2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]boronic	301,0
77		Axit (2-phenoxy)pyrimidin-5-yl]boronic	217,0
78		Axit [2-(3,5-difluorophenoxy)pyrimidin-5-yl]boronic	253,0
79		Axit [2-(4-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]boronic	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 251,0/253,0
80		Axit [2-(3-methoxyphenoxy)pyrimidin-5-yl]boronic	247,0

Ví dụ điều chế 81

Axit [2-[3-(difluoromethoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]boronic

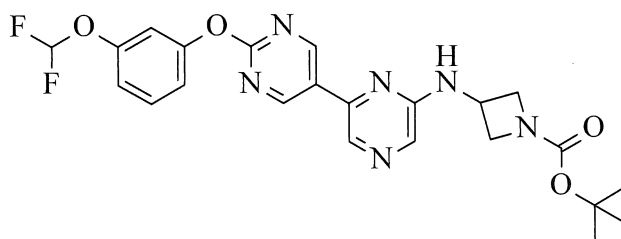


Nạp 5-bromo-2-[3-(difluoromethoxy)phenoxy] pyrimidin (2,5 g, 7,9 mmol), KOAc (2,3, 24 mmol), XPhos Palladacycle Gen 2 (0,063 g, 0,079 mmol), B₂H₄O₄ (2,2 g, 24 mmol), EtOH (39 mL) và etylen glycol (1,3 mL) vào bình đáy tròn. Gia nhiệt hỗn hợp đến 50°C trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi bằng áp suất thấp. Cho nước (30 mL) vào cạn thu được và chiết huyền phù bằng MTBE (40 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng NaOH 0,5 M trong nước (30

mL), tách các pha, và axit hóa lớp nước bazơ đến độ pH bằng khoảng 2 bằng HCl trong nước và chiết bằng MTBE (40 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ trên MgSO₄, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,2 g, hiệu suất 52%). ES/MS *m/z* 283,0 [M+H].

Ví dụ điều chế 82

tert-butyl 3-[[[6-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat

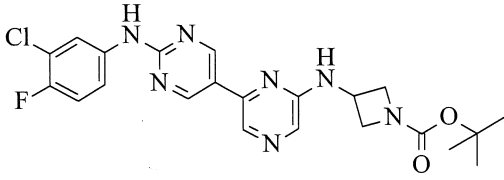
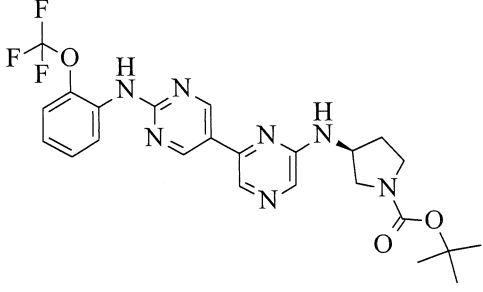
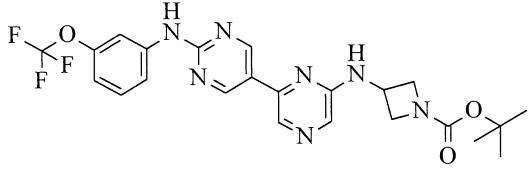
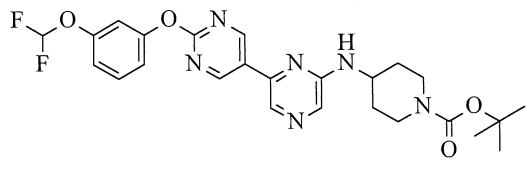
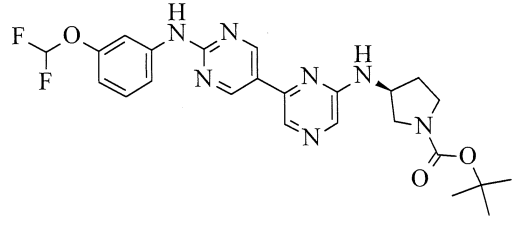


Nạp axit [2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]boronic (5,0 g, 18,0 mmol), *tert*-butyl 3-[(6-bromopyrazin-2-yl)amino]azetidin-1-carboxylat (5,8 g, 18,0 mmol), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua diclometan (1,5 g, 1,8 mmol), Cs₂CO₃ (12 g, 35,0 mmol), 1,4-dioxan (59 mL) và nước (18 mL) vào lọ áp suất. Sục agon vào trong trong 2 phút. Gia nhiệt bình được bật trong bể dầu trong 4 giờ ở 80°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và lọc trên đất diatomit. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,8 g, hiệu suất 55%). ES/MS *m/z* 509,0 [M+Na].

Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ điều chế 82, sử dụng axit pyrimidin-5-yl-boronic được thế ở vị trí 2 thích hợp hoặc este của axit boronic và 2-bromo- hoặc 2-clopyrazin được thế ở vị trí 6 thích hợp.

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Tên	ES/MS <i>m/z</i>

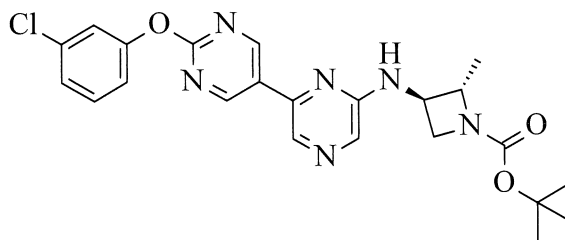
83		<i>tert</i> -butyl 3-[[6-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-3-methylazetidin-1-carboxylat	413,0/415,0 [M+H – C ₄ H ₈]
84		<i>tert</i> -butyl 3-[[6-[2-(3,5-difluorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat	479,0 [M+Na]
85		<i>tert</i> -butyl 3-[[6-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 477,0/479,0 [M+Na]
86		<i>tert</i> -butyl (3S)-3-[[6-[2-[3-(trifluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat	540 [M+Na]
87		<i>tert</i> -butyl (3S)-3-[[6-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 468,2/470,2 [M+H]

88		<i>tert</i> -butyl 3-[[6-[2-(3-clo-4-flo-anilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 472,0/7474,0 [M+H]
89		<i>tert</i> -butyl (3S)-3-[[6-[2-(trifluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat	518,2 [M+H]
90		<i>tert</i> -butyl 3-[[6-[2-[3-(trifluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat	504,0 [M+H]
91		<i>tert</i> -butyl 4-[[6-[2-[3-(difluoromethoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]piperidin-1-carboxylat	515,2 [M+H]
92		<i>tert</i> -butyl (3S)-3-[[6-[2-[3-(difluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat	500,2 [M+H]

93		<i>tert</i> -butyl 3-[[6-[2-(4-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 455,0/457,0 [M+H]
94		<i>tert</i> -butyl 3-[[6-[2-(3-metoxypheoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat	473,0 [M+Na]
95		<i>tert</i> -butyl 3-[[6-[2-[2-(triflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat	504,0 [M+H]
96		<i>tert</i> -butyl 4-[[6-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]piperidin-1-carboxylat	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 482,0/484,0 [M+H]
97		<i>tert</i> -butyl 4-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]piperidin-1-carboxylat	505,0/507,0 [M+Na]

Ví dụ điều chế 98

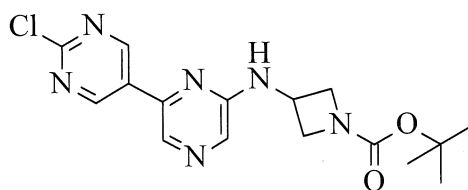
tert-butyl (2S,3R)-3-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-2-metyl-azetidin-1-carboxylat, chất đồng phân 1



Nạp *tert*-butyl 3-[(6-bromopyrazin-2-yl)amino]-2-metyl-azetidin-1-carboxylat (0,29 g, 0,8 mmol), 2-(3-clophenoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (0,5 g, 0,9 mmol), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)-DCM (0,07 g, 0,08 mmol), Cs₂CO₃ (0,5 g, 0,13 mL, 1,7 mmol), 1,4-dioxan (2,80 mL) và nước (0,8 mL) vào lọ vi sóng. Sục agon vào trong trong 2 phút. Gia nhiệt lọ được bật trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 15 phút ở 120°C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtAOc và lọc qua đất diatomit. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp, và tinh chế phân cận thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 80% EtOAc trong hexan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,5 g) ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể. Hòa tan chất liệu này vào MeOH (5 mL) và chạy HPLC điều chế không đối xứng chiral (CHIRALPAK® IA, 30 x 250 mm, sử dụng ACN/MeOH 40/60 làm pha động, tốc độ dòng 30 mL/phút) bằng cách phun các phân dung dịch 1 mL và lặp lại cho đến khi tất cả các chất liệu đã được tinh chế không đối xứng chiral. Đối với mỗi lần chạy tinh chế, đỉnh rửa giải đầu tiên được thu gom. Cô đặc các phân đoạn mong muốn thu gom được bằng áp suất thấp, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (94,0 mg, hiệu suất 25%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 (s, 9H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 3,67 (dd, *J* = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 4,28 – 4,04 (m, 3H), 7,27 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 0,8 Hz), 7,38 (ddd, *J* = 8,1, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,25 (s, 2H). ES/MS *m/z* 467,0 [M-H].

Ví dụ điều chế 99

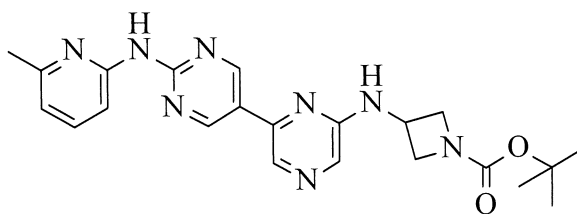
tert-butyl 3-[[6-(2-clopyrimidin-5-yl)pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat



Sục nitơ vào dung dịch NaHCO_3 2 M trong nước (50 mL) và 1,4-dioxan (126 mL) trong 20 phút trong bình đáy tròn, và cho *tert*-butyl 3-[(6-bromopyrazin-2-yl)amino]azetidin-1-carboxylat (8,9 g, 27,2 mmol), axit (2-clopyrimidin-5-yl)boronic (4,0 g, 25,3 mmol) và [1,1'-bis(di-*t*-butylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,5 g, 0,7 mmol) vào trong khí quyển nitơ. Lắp thiết bị ngưng tụ hồi lưu vào bình và gia nhiệt trong khối gia nhiệt bằng nhôm ở 70°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 800 mL EtOAc và gia nhiệt đến sôi đồng thời khuấy trong khoảng 15 phút. Lọc nóng hỗn hợp qua đệm đất diatomit. Cô đặc một phần dịch lọc bằng áp suất thấp đến khoảng 100 mL, và cho nhỏ giọt hexan (khoảng 200 mL) vào huyền phù được khuấy. Tách chất kết tủa màu vàng sáng thu được bằng cách lọc và làm khô bằng áp suất thấp, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,6 g, hiệu suất 61%). ES/MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 385,0/387,0 [M+Na].

Ví dụ điều chế 100

Tert-butyl 3-[[6-[2-[(6-metyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat

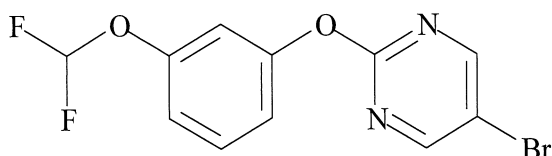


Nạp *tert*-butyl 3-[[6-(2-clopyrimidin-5-yl)pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat (0,75 g, 2,1 mmol), 2-amino-6-metylpyridin (0,27 g, 2,5 mmol), K_2CO_3 (0,7 g, 5,2 mmol), *tert*-butanol (10,3 mL), và [(2-di-*tert*-butylphosphino-3,6-dimetoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (0,092 g, 0,1 mmol) vào lọ 20 mL khô. Đậy nắp lọ và sục nitơ khô vào trong trong 15 phút. Gia nhiệt lọ trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 45 phút ở 120°C . Pha loãng

hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 15mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phân cận thu được bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 20% MeOH trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,3 g, hiệu suất 37%). ES/MS m/z 435,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

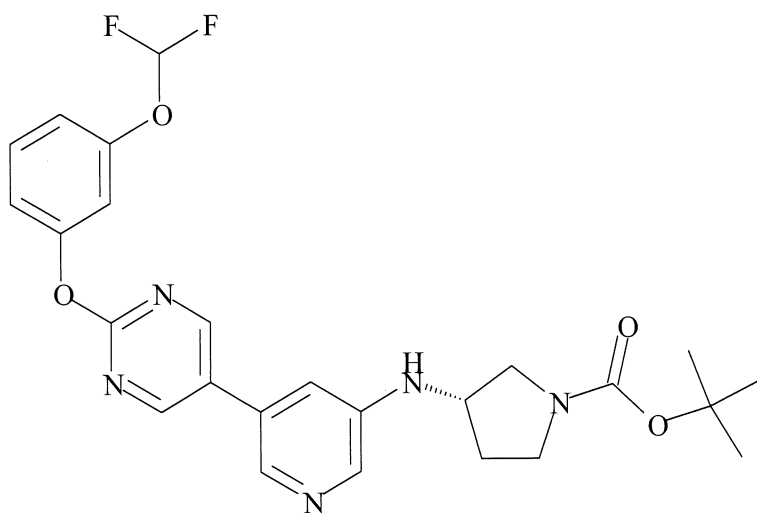
Ví dụ điều chế 101

5-bromo-2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin



Gia nhiệt huyền phù 5-bromo-2-clo-pyrimidin (12g, 63 mmol), 3-(diflometoxy)phenol (9,7 g, 58 mmol), K_2CO_3 (24 g, 170 mmol) và DMF (120 mL) ở 80°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và lọc. Cô đặc dịch lọc và tinh chế phân cận thu được bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng EtOAc 15% trong hexan làm dung môi rửa giải, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,5 g, hiệu suất 90%) ở dạng dầu trong. ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 316,8/318,8 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ví dụ điều chế 102



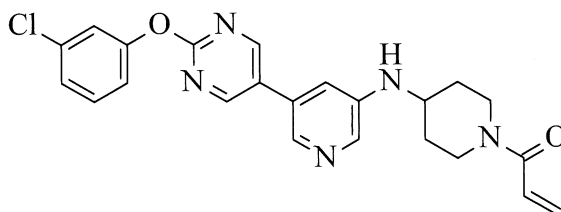
tert-butyl (3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat

Nạp 5-bromo-2-[3-diflometoxy)phenoxy]pyrimidin (40 g, 113 mmol), bis(pinacolato)diboron (34,6 g, 126 mmol), K₂OAc (27,9 g, 283 mmol), THF (320 mL), (320 mL), và 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (2,26 g, 3,40 mmol) vào bình đáy tròn. Làm sạch hỗn hợp bằng nitơ và sau đó gia nhiệt đến 60 °C. Sau 1 giờ, cho dung dịch K₂CO₃ 2 M trong nước (227 mL, 454 mmol) vào, sau đó là *tert*-butyl (3S)-3-[(5-bromo-3-pyridyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat (39,7 g, 113,5 mmol). Sau 1 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (200 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng gradien từ 50% đến 100% EtOAc trong hexan. Tinh chế thêm các phân đoạn không tinh khiết bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng ACN 10% trong EtOAc. Thu gom các phân đoạn tinh khiết, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36 g, hiệu suất 63%) ở dạng chất rắn màu trắng. ES/MS *m/z* 316,8/318,8 [M+H].

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

1-[4-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on



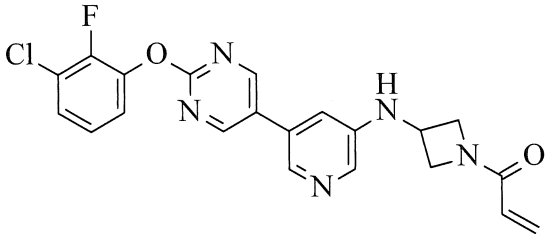
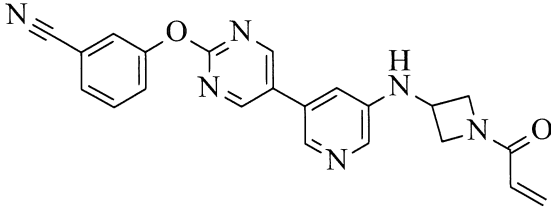
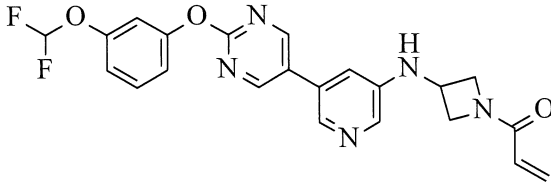
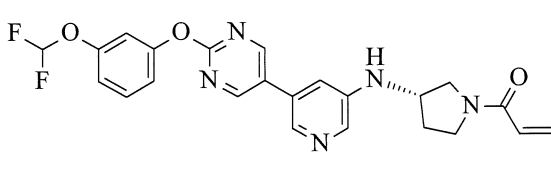
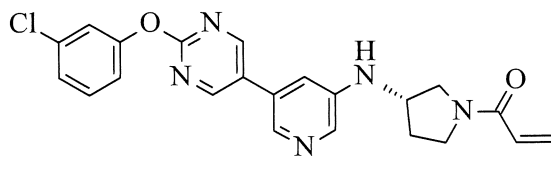
Dung dịch *tert*-butyl 4-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]piperidin-1-carboxylat (400 mg, 0,9 mmol) trong DCM (4,6 mL) trong khí quyển nitơ được làm lạnh trong bể đá xuống 0 °C. Cho nhỏ giọt TFA (3,5 mL, 46,0 mmol) vào qua phễu bổ sung. Khuấy huyền phù thu được trong 90 phút ở 0 °C, và cô đặc dung dịch bằng áp suất thấp. Tạo huyền phù phần cặn thu được trong DCM (18

mL), cho N,N-diisopropylamin (0,95 mL, 5,5 mmol) vào, và làm lạnh hỗn hợp thu được xuống -78°C trong khí quyển nitơ. Cho nhỏ giọt acryloyl clorua (77 μL , 0,9 mmol) trong 2 mL DCM vào. Khuấy huyền phù thu được ở -78°C trong 15 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước, và chiết hỗn hợp phản ứng thu được bằng DCM ($3 \times 20\text{mL}$). Rửa các dịch chiết hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng gradien từ 0 đến 20% metanol trong diclometan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (148 mg, hiệu suất 37%) MS m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 436,2/438,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

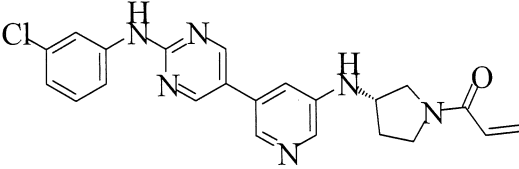
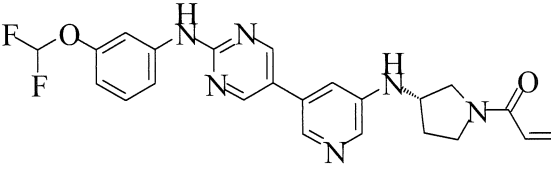
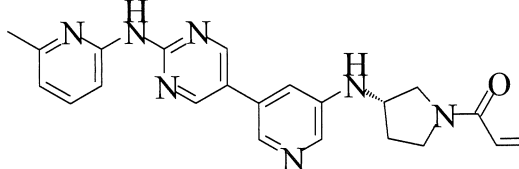
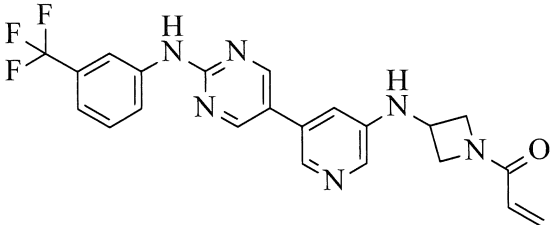
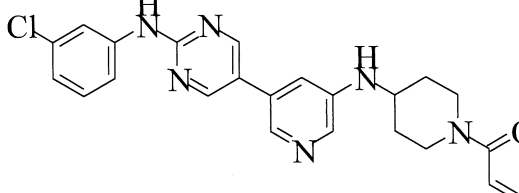
Quy trình khác để điều chế hợp chất của Ví dụ 1 là như sau. Tạo dạng sét lỏng cho huyền phù *tert*-butyl 4-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]piperidin-1-carboxylat (20,0 g, 41,5 mmol) trong 2-metyltetrahydrfuran (0,1 L) trong vài phút. Cho dung dịch HCl trong nước (5M, 33 mL, 170 mmol) vào. Các chất rắn tan ra, thu được dung dịch màu nâu trong. Sau vài phút, làm ấm dung dịch đến 50°C và khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng 1 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống 25°C trong bể nước lạnh. Cho lần lượt nước (60 mL) và kali cacbonat trong nước (6,0 M, 55 mL, 330 mmol) vào. Sau vài phút, cho 3-clopropionyl clorua (6,0 mL, 63 mmol) vào dung dịch đang được khuấy nhanh trong hai phút. Sau 10 phút, lại cho 3-clopropionyl clorua (1,0 mL, 11 mmol) vào. Để yên hỗn hợp, tách thành dạng hỗn hợp hai pha. Pha loãng huyền phù trong isopropyl axetat (0,2 L) và nước và để phân bố. Chiết lại lớp nước bằng isopropyl axetat (0,1 L). Rửa các phần chiết hữu cơ thu gom được bằng kali cacbonat trong nước (2M, 50 mL). Hòa tan cặn dạng nhựa vào MeOH và kết hợp với lớp hữu cơ, sau đó, cô đặc bằng áp suất thấp ở 50°C đến còn khoảng 0,2 L. Cho lần lượt natri trifloaxetat (7g, 50 mmol) và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (16 mL 107 mmol) vào huyền phù đục này. Cặn nhựa từ từ tan hết và thấy tạo huyền phù rắn mịn. Rửa hỗn hợp bằng nước (0,15 L). Lớp nước tách ra chứa trong dầu được chiết lại bằng isopropyl axetat (0,1 L) và etyl axetat (0,1 L). Rửa các phần hữu cơ thu gom được bằng nước (0,1 L) và sau đó rửa hai lần bằng K_2HPO_4 trong nước (2,0 M, 0,1 L). Cô đặc dung dịch bằng áp suất thấp đến khoảng 200 mL và rót vào đệm silica được rửa bằng etyl axetat ($4 \times 6 \text{ cm}$). Loại bỏ dịch rửa dầu và rửa đệm bằng cách sử dụng những phần $3 \times 0,25 \text{ L}$ của etanol 20% trong diclometan. Thu gom các phân

đoạn 2 và 3. Cô đặc các dung môi rửa giải bằng áp suất thấp đến còn khoảng 5 g. Khuấy dung dịch màu vàng trong ở nhiệt độ trong phòng. Cho mầm tinh thể vào, sau đó cho heptan (0,1 L) vào trong 1,15 giờ. Làm ấm hỗn hợp đến 60°C trong 1 giờ, ngừng gia nhiệt và để hỗn hợp lạnh nguội đi qua đêm. Tách chất rắn màu trắng ra bằng cách lọc chân không, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,5 g, 23,6 mmol, hiệu suất 57%).

Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp đầu của Ví dụ 1, sử dụng carbamat và acryloyl clorua được thể thích hợp.

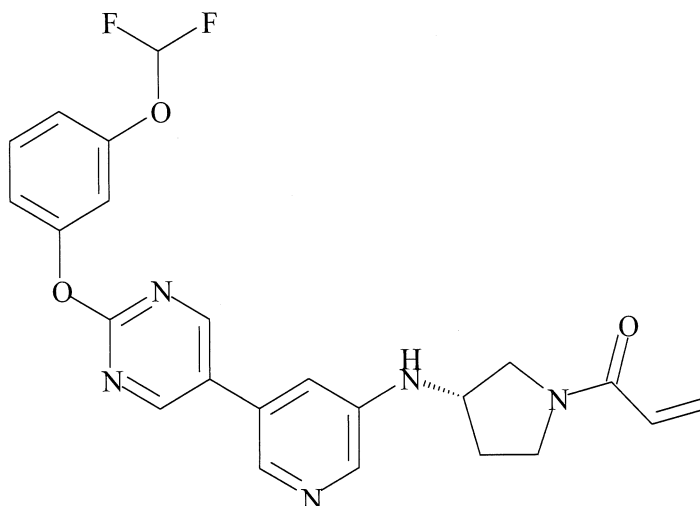
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	ESMS <i>m/z</i> [M+H]
2		1-[3-[[5-[2-(3-clo-2-flo-phenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 426,2/428,2
3		3-[5-[5-[(1-prop-2-enoyl)azetidin-3-yl]amino]-3-pyridyl]pyrimidin-2-yl]oxybenzonitril	345,0
4		1-[3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	440,0
5		1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on	400,0
6		1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 422,2/424,2

7		1-[3-[[5-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 408,0/410,0
8		1-[3-[[5-[2-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	442,1
9		1-[3-[[5-[2-[3-(difluoromethoxy)-4-fluorophenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	458,1
10		1-[3-[[5-[2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	458,0
11		1-[3-[[5-[2-(3-fluorophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	392,2
12		1-[3-[[5-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-3-methylazetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 422,0/424,0
13		1-[3-[[5-[2-(3-chloro-4-fluorophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 426,0/428,0
14		1-[3-[[5-[2-(3-ethynylphenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	398,2

15		1-[3-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	⁽³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 421,2/423,2
16		(S)-1-(3-((5-(2-((3-(difluoromethoxy)phenyl)amino)pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on	452,5
17		1-{(3S)-3-[(5-{2-[(6-methylpyridin-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}pyridin-3-yl)amino]pyrrolidin-1-yl}prop-2-en-1-on	401,5
18		1-[3-[[5-[2-[3-(trifluoromethyl)anilino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	441,2
19		1-[4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on	⁽³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 435,0/437

Quy trình khác để điều chế hợp chất của ví dụ 5

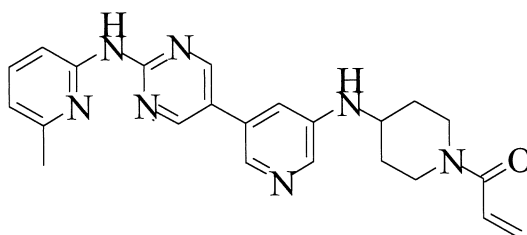
1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(difluoromethoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on



Nạp *tert*-butyl (3S)-3-[[5-[2-[3-(difluoromethoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat (36 g, 72 mmol), DCM(144 mL), và TFA (38,1 mL, 505 mmol) vào bình đáy tròn, và khuấy hỗn hợp thu được ở 40°C. Sau 4 giờ, ngừng gia nhiệt và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C. Cho lần lượt dung dịch TEA (111 mL, 793 mmol) trong EtOAc (288 mL), axit acrylic (5,92 mL, 86,5 mmol), và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit (1,68 mol/L trong EtOAc, 60,1 mL, 101 mmol) vào. Ngừng làm lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rửa dung dịch bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (300 mL). Tách lớp hữu cơ ra, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô đặc đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng gradien từ 0 đến 10% EtOH trong EtOAc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13,2 g, hiệu suất 39,2%) ở dạng bột màu trắng. ES/MS *m/z* 453,8 [M+H].

Ví dụ 20

1-[4-[[5-[2-[(6-metyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on



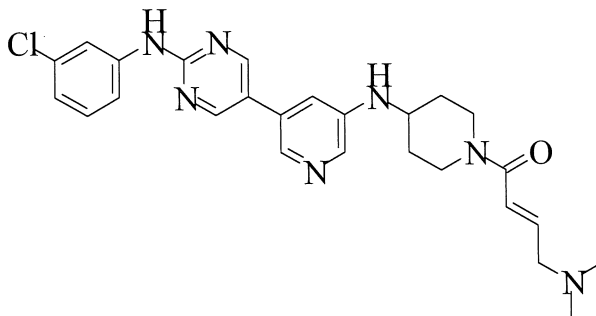
Làm lạnh dung dịch *tert*-butyl 4-[[5-[2-[(6-metyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]piperidin-1-carboxylat (0,39 g, 0,85 mmol) trong diclometan (4,2 mL) trong bể đá xuống 0°C trong khí quyển nitơ. Cho nhỏ giọt axit trifloaxetic (3,2 mL, 42 mmol) vào qua phễu bổ sung. Khuấy huyền phù này trong 90 phút ở 0°C. Cô đặc dung dịch bằng áp suất thấp. Cặn được huyền phù hóa trong etyl axetat (4,2 mL) và làm lạnh xuống 0°C trong khí quyển nitơ. Cho axit acrylic (0,070 mL, 1,02 mmol) vào, sau đó là dung dịch anhydrit 1-propanphosphonic trong axetonitril (50% khối lượng, 0,71 mL, 1,2 mmol). Sau 15 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và khuấy huyền phù thu được trong 5 phút. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (150 mL, sau đó là 2 x 100 mL). Rửa phần hữu cơ thu gom được bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước và natri clorua bão hòa trong nước. Lớp hữu cơ được làm khô qua MgSO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng metanol 10% trong diclometan làm dung môi rửa giải, thu được 1-[4-[[5-[2-[(6-metyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on (0,082 g, 0,197 mmol, hiệu suất 23%). MS *m/z* 416,2 [M+H]

Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ 20:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	ESMS <i>m/z</i> [M+H]
21		1-[4-[[5-[2-[(6-(trifluorometyl)-2-pyridyl]amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on	470,2
22		1-[4-[[5-[2-(2-pyridylamino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on	402,2

Ví dụ 23

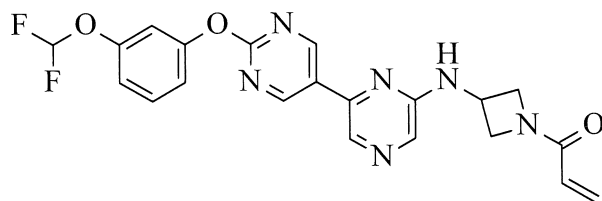
(E)-1-[4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on



Nạp *tert*-butyl 4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]piperidin-1-carboxylat (0,40 g, 0,83 mmol) và diclometan (4,2 mL) vào bình đáy tròn 50 mL có lắp phễu bổ sung. Làm lạnh bình này trong bể đá xuống 0°C trong khí quyển nitơ. Cho nhỏ giọt axit trifloaxetic (3,4 mL, 45 mmol) vào qua phễu bổ sung và sau đó, khuấy dung dịch trong 15 phút. Lấy huyền phù này ra khỏi bể làm lạnh và cô đặc bằng áp suất thấp. Cặn được huyền phù hóa trong 1 mL *N,N*-dimetylformamit và cho vào dung dịch được tạo ra bằng cách bổ sung lần lượt axit (2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic hydro clorua (0,17 g, 1,0 mmol) và HATU (0,36 g, 0,98 mmol) vào *N,N*-dimetylformamit (4,2 mL). Sau đó, cho *N,N*-diisopropyletylamin (1,45 mL, 8,30 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước, và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 × 15 mL). Rửa các phần hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh silicagel, sử dụng gradien từ 5 đến 25% metanol trong diclometan, thu được (E)-1-[4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on (0,25 g, 0,52 mmol, hiệu suất 62%). ES/MS *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 494,4/494,4 [M+H]

Ví dụ 24

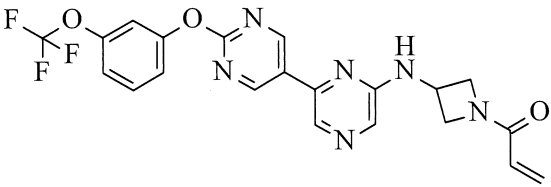
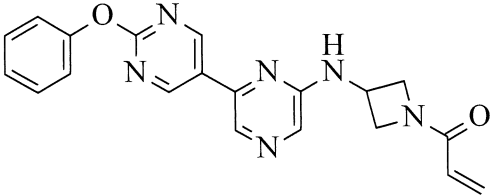
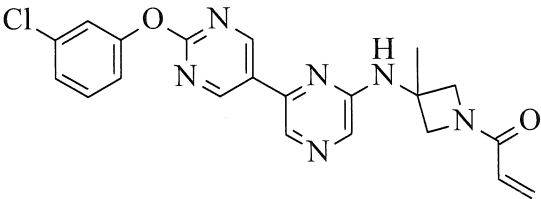
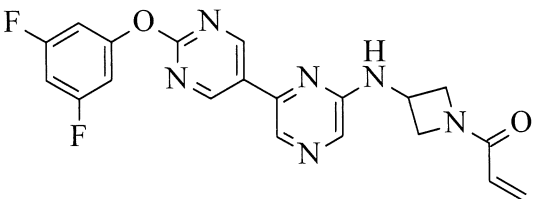
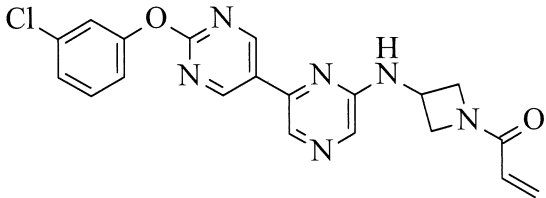
1-[3-[[6-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on



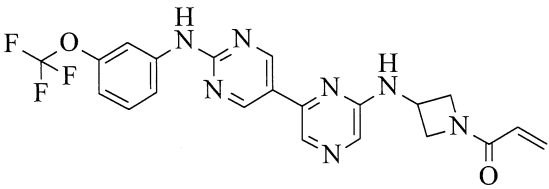
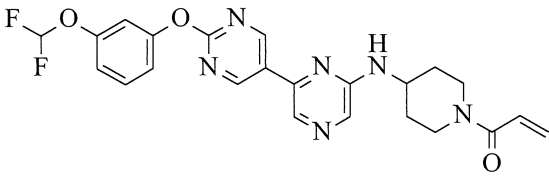
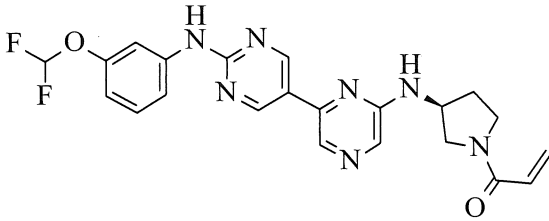
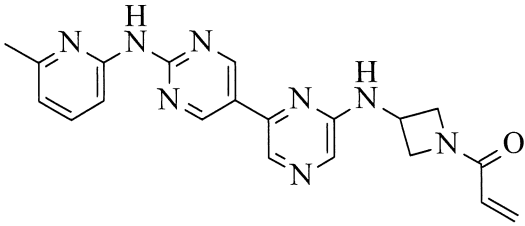
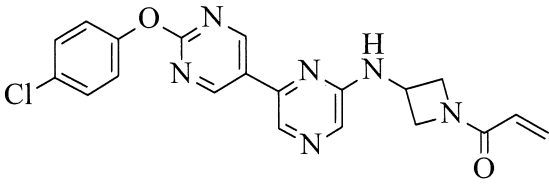
Cho TFA (2,7 mL, 36,0 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 3-[[6-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-carboxylat (0,4 g, 0,9 mmol) trong DCM khan (2,6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 1 giờ, cô đặc dung dịch phản ứng bằng áp suất thấp thành một dầu tối màu. Cặn được huyền phù hóa trong DCM khan (18 mL) và TEA (0,9 mL, 6,3 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng và sau đó đưa vào bể làm lạnh -78°C . Cho nhỏ giọt acryloyl clorua (0,08 mL, 1,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 30 phút. Cho nước (0,5 mL) vào ở nhiệt độ thấp và để ấm dung dịch đến khoảng 0°C . Nạp trực tiếp dung dịch này lên silicagel để tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng 7% MeOH trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13 g, hiệu suất 32%) ES/MS m/z 441,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

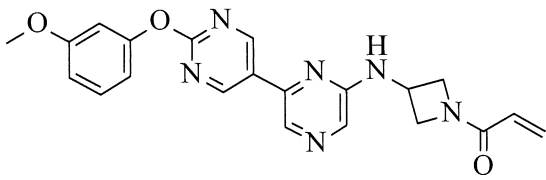
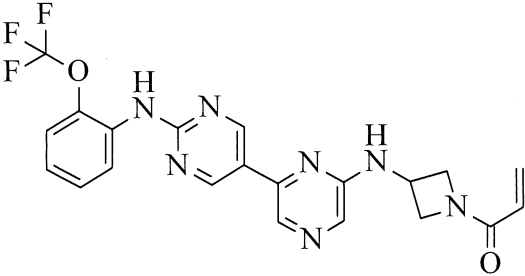
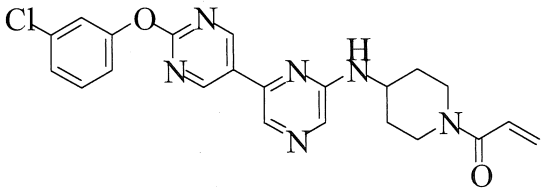
Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ 24, sử dụng carbamat và acryloyl clorua được thể thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	ES/MS m/z $[\text{M}+\text{H}]$
25		1-[3-[[6-[2-(3-fluorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	393,0
26		1-[3-[[6-[2-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	443,0

27		1-3-[[6-[2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	459,1
28		1-3-[[6-(2-phenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	375,0
29		1-3-[[6-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-3-methylazetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 423,2
30		1-3-[[6-[2-(3,5-difluorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	411,1
31		1-3-[[6-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 409,1/411,1

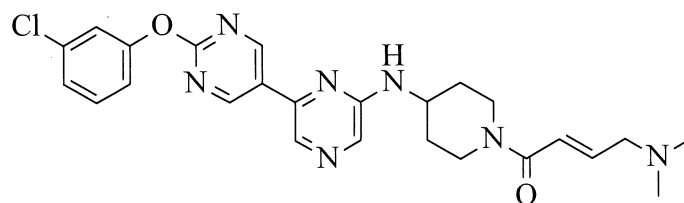
32		1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-2-methylazetidin-1-yl]prop-2-en-1-on, chất đồng phân 1	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 423,1/425,1
33		1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-(trifluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on	472,4
34		1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 422,2/424,2
35		1-[3-[[6-[2-(3-chloro-4-fluoroanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 426,0/428,0
36		1-[(3S)-3-[[6-[2-(2-(trifluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on	472,0

37		1-[3-[[6-[2-[3-(trifluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	458,2
38		1-[4-[[6-[2-[3-(difluoromethoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on	469,2
39		1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(difluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on	454,2
40		1-[3-[[6-[2-[(6-methyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	389,2
41		1-[3-[[6-[2-(4-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 409,1/411,2

42		1-[3-[[6-[2-(3-methoxyphenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	405,0
43		1-[3-[[6-[2-(2-(trifluoromethoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on	458,2
44		1-[4-[[6-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 437,2/439,2

Ví dụ 45

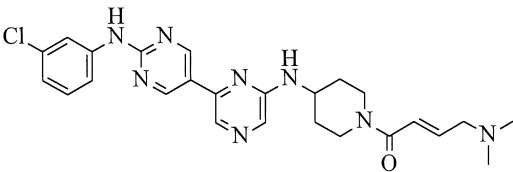
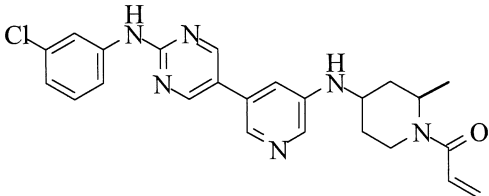
(*E*)-1-[4-[[6-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on



Nạp *tert*-butyl 4-[[6-[2-(3-chlorophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]piperidin-1-carboxylat (0,4 g, 0,9 mmol) và DCM (4,5 mL) vào bình đáy tròn 50 mL có lắp phễu bổ sung. Làm lạnh bình này trong bể đá xuống 0°C trong khí quyển nitơ. Cho nhỏ giọt TFA (3,4 mL, 44,5 mmol) vào qua phễu bổ sung và khuấy dung dịch trong 15 phút. Lấy huyền phù ra khỏi bể làm lạnh và cô đặc bằng áp suất

thấp. Tạo huyền phù phần cặn thu được trong 1 mL DMF và cho vào dung dịch được tạo bằng cách bổ sung lần lượt axit (2*E*)-4-(dimethylamino)but-2-enoic (0,1g, 1,1 mmol) và HATU (0,4 g, 1,0 mmol) vào DMF (4,45 mL). Cho DIPEA (1,6 mL, 8,9 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc (3 x 15 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký lỏng pha đảo C18, rửa giải bằng gradien từ 40/60 đến 70/30 ACN/10 mM NH₄HCO₃ trong nước, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,4 g, hiệu suất 81%) sau khi làm bay hơi dung môi. ES/MS *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 494,2/496,2 [M+H].

Các hợp chất dưới đây được điều chế về cơ bản theo phương pháp của Ví dụ 45, sử dụng carbamat được thể thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	ES/MS <i>m/z</i>
46		(<i>E</i>)-1-[4-[[6-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 493,2/495,2
47		1-[4-[[5-[2-(3-chloroanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-2-methyl-1-piperidyl]prop-2-en-1-on	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 449,2/451,2

Thử nghiệm sinh học

Các thử nghiệm BTK và EGFR in vitro:

Các thử nghiệm hóa sinh BTK và EGFR sử dụng bộ thử nghiệm liên kết kinaza Eu LANTHASCREEEN® từ Thermo Fisher Scientific, xác định sự liên kết của kinaza

với chất đánh dấu được flo hóa. Dung dịch đệm thử nghiệm gồm có 50 mM HEPES, độ pH=7,5, 0,01% BRIJTM-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, và 1 mM DTT. Pha loãng các hợp chất thử nghiệm và cho vào đĩa thử nghiệm có thiết bị xử lý chất lỏng Labcyte ECHO[®] 555. Các hợp chất này được thử nghiệm theo các đường cong đáp ứng liều lượng 10 điểm (100 μ M - 0,005 μ M) với nồng độ DMSO tối đa là 1%. Các thử nghiệm được thực hiện với 20 μ L trong các đĩa trắng 384 lỗ thể tích thấp. Đối với thử nghiệm BTK, nồng độ BTK được dán nhãn His chiều dài đầy đủ trong thử nghiệm là 5 nM, kháng thể His kháng Eu là 2 nM, và chất đánh dấu kinaza 236 là 60 nM. Đối với thử nghiệm EGFR, nồng độ EGFR được dán nhãn GST (axit amin 668-1210) được cắt ngang là 5 nM, kháng thể kháng GST Eu là 2 nM, và chất đánh dấu kinaza 199 là 10 nM. Các thành phần của thử nghiệm (hợp chất, enzym/kháng thể, chất đánh dấu) được kết hợp và ủ trong 30 phút trước khi được phân tích trên Perkin-Elmer EnVision, kích thích ở 340 nM, phát xạ chất đánh dấu ở 665 nM, và phát xạ kháng thể ở 615 nM. Tỷ lệ tín hiệu được chuyển thành mức ức chế theo phần trăm theo công thức sau: Mức ức chế theo % = $100 - [(Hợp\ chất\ thử\ nghiệm - Tối\ thiểu\ trung\ bình) / (Tối\ đa\ trung\ bình - Tối\ thiểu\ trung\ bình) \times 100]$. IC₅₀ tương đối được xác định bằng cách lắp mức ức chế theo phần trăm ở mỗi nồng độ chất ức chế vào công thức sau sử dụng Next Generation Results Rel-IC₅₀: Dữ liệu được phân tích có sử dụng hàm log không tuyến tính 4 thông số $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$, trong đó y = % mức ức chế cụ thể, A=đáy của đường cong, B=đỉnh của đường cong, C=IC₅₀ tương đối = nồng độ tạo ra mức ức chế 50% dựa trên khoảng dữ liệu từ đỉnh tới đáy, D = hệ số góc Hill = hệ số góc của đường cong.

Thử nghiệm máu toàn phần của người CD69 in vitro:

Thử nghiệm HWB CD69 để xác định các tế bào B được hoạt hóa trong máu toàn phần của người, sử dụng thiết bị đếm tế bào theo dòng. Các hợp chất được pha loãng và cho vào các đĩa thử nghiệm có thiết bị xử lý chất lỏng Labcyte ECHO[®] 555. Các hợp chất được thử nghiệm theo các đường cong đáp ứng liều lượng 10 điểm (20 μ M- 0,001 μ M) trong các đĩa đáy hình chữ v 96 lỗ chứa nồng độ DMSO tối đa là 0,2%. Máu mới từ những cá nhân khỏe mạnh tình nguyện được trộn với HEPES (0,5 ml HEPES bổ sung vào cho mỗi 10 ml máu) và cho 100 μ L/lỗ vào các đĩa hợp chất. Bật

các đĩa lại và ủ trong thiết bị ủ 37°C trong 3 giờ. Cho dextran - kháng IgD người vào mỗi lỗ để tạo ra nồng độ cuối 100 ng/ml, trộn, và đặt lại vào thiết bị ủ. Sau 1 giờ, rửa các tế bào bằng dung dịch đệm FACS lạnh và chuyển vào đĩa lỗ sâu. Các tế bào được ủ với kháng thể kháng CD69-PE người (BIOLEGEND®, dòng FN50) và kháng thể kháng CD19-APC người (BIOLEGEND®, dòng HIB19) trên đá trong 20 phút. Các tế bào được rửa và ủ trong dung dịch eBioscience™ 1 bước Fix/Lyse (10X) ở nhiệt độ trong phòng để làm tiêu các tế bào hồng cầu và cố định các tế bào khác. Các tế bào bạch cầu được tạo viên và rửa trong dung dịch đệm FACS và sau đó đưa vào dung dịch đệm phân tích. Chuyển các tế bào được tạo huyền phù này vào các đĩa đáy tròn 96 lỗ và phân tích bằng thiết bị đếm tế bào theo dòng IntelliCyt iQue® Screener Plus. Từ đồ thị kênh tán xạ bên (SSC - Side Scatter Channel) ứng với kênh tán xạ phía trước (FSC - Forward Scatter Channel), các tế bào lympho được nhận biết. Các tế bào lympho được nhận biết nhờ dấu chuẩn CD19 dương tính để xác định MFI (mean fluorescent intensity/cell - mức phát huỳnh quang trung bình/tế bào) từ việc định lượng CD69 (một dấu chuẩn của các tế bào lympho B được hoạt hóa). Tỷ lệ tín hiệu được chuyển thành mức ức chế theo phần trăm theo công thức sau: Mức ức chế theo % = $100 - [(Hộp\ chất\ thử\ nghiệm - Tối\ thiểu\ trung\ bình) / (Tối\ đa\ trung\ bình - Tối\ thiểu\ trung\ bình) \times 100]$. IC₅₀ tương đối được xác định bằng cách lắp mức ức chế theo phần trăm ở mỗi nồng độ chất ức chế vào công thức sau sử dụng Next Generation Results Rel-IC₅₀: Dữ liệu được phân tích có sử dụng hàm log không tuyến tính 4 thông số $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$, trong đó y = % mức ức chế cụ thể, A=đáy của đường cong, B=đỉnh của đường cong, C=IC₅₀ tương đối = nồng độ tạo ra mức ức chế 50% dựa trên khoảng dữ liệu từ đỉnh tới đáy, D = hệ số góc Hill = hệ số góc của đường cong.

Bảng 1 và Bảng 2 dưới đây mô tả dữ liệu IC₅₀ tương đối ứng với BTK người, EGFR người, và CD69 máu toàn phần của người.

Bảng 1. Các giá trị IC₅₀ tương đối của các hợp chất của ví dụ từ 1 đến 23

[Giá trị IC₅₀ ± độ lệch chuẩn (n=số lần thử nghiệm)]

Hợp chất	hBTK	hEGFR	HWB CD69
----------	------	-------	----------

của ví dụ số	IC ₅₀ tương đối (μM)	IC ₅₀ tương đối (μM)	IC ₅₀ tương đối (μM)
1	0,0253 ± 0,00542 (n=3)	0,470 ± 0,0936 (n=3)	0,393 ± 0,128 (n=12)
2	0,00689 ± 0,00262 (n=3)	0,121 ± 0,0664 (n=3)	0,141 ± 0,0413 (n=8)
3	0,0758 ± 0,000500 (n=2)	6,52 ± 4,60 (n=2)	0,595 ± 0,326 (n=6)
4	0,00998 ± 0,00430 (n=3)	0,872 ± 0,456 (n=3)	0,110 ± 0,0794 (n=8)
5	0,0555 ± 0,0244 (n=5)	28,5 ± 21,2 (n=5)	0,485 ± 0,234 (n=14)
6	0,0724 ± 0,00422 (n=2)	5,18 ± 0,441 (n=2)	0,671 ± 0,236 (n=6)
7	0,00973 ± 0,00201 (n=5)	0,129 ± 0,0553 (n=5)	0,180 ± 0,0460 (n=7)
8	0,0231 ± 0,0000341 (n=2)	0,724 ± 0,375 (n=2)	0,239 ± 0,0345 (n=4)
9	0,0606 ± 0,000351 (n=2)	3,76 ± 1,40 (n=2)	0,655 ± 0,295 (n=4)
10	0,0345 ± 0,00808 (n=2)	21,2 ± 3,82 (n=2)	0,263 ± 0,129 (n=6)
11	0,0181 ± 0,00305 (n=2)	0,644 ± 0,0618 (n=2)	0,242 ± 0,0912 (n=4)
12	0,00695 ± 0,000395 (n=2)	0,509 ± 0,246 (n=3)	0,200 ± 0,0524 (n=9)
13	0,0382 ± 0,0169 (n=2)	0,450 ± 0,0532 (n=2)	0,715 ± 0,0935 (n=4)
14	0,0178 ± 0,00377 (n=2)	0,242 ± 0,231 (n=2)	0,299 ± 0,143 (n=8)
15	0,00601 ± 0,000579 (n=2)	1,37 ± 1,21 (n=3)	0,219 ± 0,0860 (n=5)
16	0,00608 (n=1)	8,65 ± 2,37 (n=3)	0,118 ± 0,0560 (n=7)
17	0,0329 ± 0,000137 (n=2)	16,1 ± 8,31 (n=3)	0,242 ± 0,0643 (n=9)
18	<0,005 (n=1)	0,247 ± 0,0993 (n=2)	0,0710 ± 0,0128 (n=4)
19	<0,005 (n=1)	0,523 ± 0,112 (n=2)	0,148 ± 0,0331 (n=4)
20	0,0169 ± 0,00393 (n=2)	2,22 ± 0,649 (n=2)	0,208 ± 0,132 (n=4)
21	0,00884 ± 0,00121 (n=3)	>100 (n=1)	0,160 ± 0,0382 (n=8)
22	0,0310 ± 0,0124 (n=3)	3,39 ± 2,07 (n=3)	0,227 ± 0,0811 (n=8)
23	0,0241 ± 0,00428 (n=2)	26,5 ± 2,88 (n=2)	0,475 ± 0,166 (n=4)

Bảng 2. Các giá trị IC₅₀ tương đối của các hợp chất của ví dụ từ 24 đến 47[Giá trị IC₅₀ ± độ lệch chuẩn (n=số lần thử nghiệm)]

Hợp chất	hBTK	hEGFR	HWB CD69
----------	------	-------	----------

của ví dụ số	IC ₅₀ tương đối (μM)	IC ₅₀ tương đối (μM)	IC ₅₀ tương đối (μM)
24	0,00853 ± 0,00324 (n=4)	1,05 ± 0,392 (n=4)	0,177 ± 0,0416 (n=10)
25	0,0193 ± 0,00328 (n=2)	1,58 ± 0,110 (n=2)	0,306 ± 0,0636 (n=4)
26	0,0302 ± 0,00432 (n=2)	4,03 ± 1,92 (n=2)	0,490 ± 0,255 (n=4)
27	0,0337 ± 0,0108 (n=3)	10,4 ± 11,5 (n=3)	0,664 ± 0,314 (n=4)
28	0,0429 ± 0,00509 (n=2)	1,47 ± 0,209 (n=2)	0,742 ± 0,323 (n=2)
29	0,0177 ± 0,00135 (n=3)	3,47 ± 0,911 (n=3)	0,584 ± 0,372 (n=10)
30	0,0432 ± 0,0119 (n=2)	1,08 ± 0,229 (n=2)	0,815 ± 0,110 (n=4)
31	0,00949 ± 0,00321 (n=4)	0,366 ± 0,0870 (n=4)	0,419 ± 0,118 (n=7)
32	0,00688 ± 0,00137 (n=2)	0,194 ± 0,0479 (n=2)	0,135 ± 0,0665 (n=4)
33	0,00944 ± 0,00226 (n=3)	22,2 ± 19,5 (n=3)	0,261 ± 0,145 (n=12)
34	0,0183 (n=1)	0,639 ± 0,256 (n=2)	0,130 ± 0,0447 (n=6)
35	<0,005 (n=1)	0,0373 ± 0,0261 (n=2)	0,107 ± 0,0454 (n=4)
36	0,00672 ± 0,00170 (n=2)	15,2 ± 0,654 (n=2)	0,161 ± 0,0710 (n=4)
37	<0,005 (n=1)	0,306 ± 0,0338 (n=2)	0,136 ± 0,0668 (n=4)
38	0,00689 ± 0,000835 (n=2)	0,908 ± 0,546 (n=2)	0,0666 ± 0,0199 (n=4)
39	0,00560 (n=1)	1,46 ± 0,200 (n=2)	0,103 ± 0,0606 (n=4)
40	0,00558 ± 0,000182 (n=2)	0,0549 ± 0,0154 (n=2)	0,144 ± 0,0534 (n=4)
41	0,0968 ± 0,0156 (n=2)	2,11 ± 0,487 (n=2)	2,16 ± 0,420 (n=2)
42	0,0194 ± 0,00167 (n=2)	2,82 ± 0,492 (n=2)	0,226 ± 0,0530 (n=4)
43	<0,005 (n=1)	0,676 ± 0,0230 (n=2)	0,105 ± 0,0430 (n=4)
44	0,00611 (n=1)	0,207 ± 0,0319 (n=2)	0,126 ± 0,0297 (n=8)
45	0,0438 ± 0,00417 (n=2)	52,6 ± 28,8 (n=2)	0,466 ± 0,159 (n=6)
46	<0,005 (n=1)	6,04 ± 2,09 (n=2)	0,157 ± 0,0523 (n=8)
47	0,0067 (n=1)	6,1 (n=1)	0,355 ± 0,039 (n=2)

Dữ liệu IC50 tương đối được nêu cho các hợp chất của ví dụ từ 1 đến 47 ở các Bảng 1 và 2 cho thấy khả năng liên kết hiệu quả với BTK người, và thấp hơn rất nhiều so với khả năng liên kết với EGFR người. Ngoài ra, dữ liệu IC50 được nêu cho các hợp chất của ví dụ từ 1 đến 47 ở các Bảng 1 và 2 về sự liên kết với BTK người có mối tương liên với sự ức chế về mặt dược lý việc hoạt hóa tế bào B ở máu toàn phần của người, khi xác định theo mức điều tiết tăng CD69, khi đáp ứng với sự kích thích thông qua thụ thể tế bào B. Dữ liệu này cho thấy khả năng ức chế chọn lọc và hiệu quả của quá trình truyền tín hiệu BTK bởi các hợp chất của ví dụ 1 đến 47.

Độ sinh khả dụng đường uống ở chuột cống:

Hợp chất thử nghiệm được cung cấp cho những con chuột cống Sprague-Dawley qua tĩnh mạch (IV - intravenously) ở liều lượng 1 mg/kg (sử dụng một trong các tá dược: 20% CAPTISOL® trong 25 mM dung dịch đệm natri phosphat, điều chỉnh độ pH đến 2; hoặc 25% DMA, 15% EtOH, 10% propylen glycol, 25% 2-pyrrolidon, và 25% nước được tinh chế) và đường uống (PO) ở liều lượng 3 mg/kg (sử dụng tá dược 1% hydroxyetyl xenluloza, 0,25% polysorbate 80, 0,05% Antifoam 1510-US, và nước được tinh chế với lượng vừa đủ). Loạt mẫu máu được thu gom tại các thời điểm 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, và 12 giờ sau khi tiêm liều cao IV và tại các thời điểm 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, và 12 giờ sau khi cung cấp qua đường miệng. Sau khi xử lý bằng chất kết tụ EDTA, thu được huyết tương bằng cách quay ly tâm và bảo quản ở -70°C cho đến khi thực hiện phân tích bằng LC-MS/MS. Nồng độ hợp chất thử nghiệm trong huyết tương được xác định và nạp vào hệ thống Watson LIMS™, ở đó việc phân tích không phân chia được sử dụng để tính toán diện tích dưới đường cong (AUC - Area Under the Curve) cho cả hai đường IV và PO. Độ sinh khả dụng (%F) được tính toán bằng công thức sau,

$$\%F = (AUC_{PO} \times \text{Liều lượng}_{IV}) / (AUC_{IV} \times \text{Liều lượng}_{PO}) \times 100.$$

Bảng 3 nêu độ sinh khả dụng đường uống ở chuột cống của các chất ức chế chọn lọc BTK.

Bảng 3. Độ sinh khả dụng đường uống ở chuột cống (%F) ở liều lượng 3 mg/kg của chất ức chế chọn lọc BTK

Hợp chất của ví dụ số	%F (chuột cống)
1	74,0 %
5	36,6 %
19	79,2 %
24	41,0 %
27	38,4 %
31	54,1 %
33	44,6 %
44	36,8 %

Dữ liệu nêu trong Bảng 3, của các hợp chất của ví dụ 1, 5, 19, 24, 27, 31, 33 và 44, cho thấy độ sinh khả dụng đường uống hiệu quả về mặt dược lý của các hợp chất theo sáng chế.

Thử nghiệm in vivo trên chuột mắc chứng viêm khớp được cảm ứng bởi collagen:

Mô hình chuột mắc chứng viêm khớp được cảm ứng bởi collagen typ II (CIA - collagen-induced arthritis) có thể được sử dụng để đánh giá tác dụng chữa bệnh của các hợp chất. Những con chuột cống cái Lewis (Charles River Charles River Laboratories, Inc.) với trọng lượng trung bình 155-175 g được sử dụng cho thử nghiệm này. Những con vật được cho ăn thức ăn dành cho động vật gặm nhấm và được cung cấp nước tùy uống. Nhũ tương để tạo miễn dịch được bào chế chứa 2 mg/ml collagen-II bò được trộn với cùng thể tích tá dược Freund không đầy đủ (IFA - incomplete Freund's adjuvant). Chuột cống được tạo miễn dịch nội bì bằng 0,4 ml nhũ tương collagen ở hai vị trí, mỗi vị trí ở trên vùng thắt lưng dưới, trên chân đuôi vào ngày 1, và tiếp tục vào ngày 8. Những con vật được nhóm ngẫu nhiên dựa trên chiều dày chân và trọng lượng cơ thể vào ngày 11 thành các nhóm thử nghiệm, với 8 con chuột cống mỗi nhóm. Các hợp chất được bào chế vào 1% HEC/0,25% P80/0,05% chất khử bọt trong nước được tinh chế và cho dùng hàng ngày qua ống luồn đường uống trong 9 ngày. Chiều dày bàn chân được đo hàng ngày sử dụng thước kẹp ở vị trí mắt cá chân phải.

Mức ức chế của các hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng cách thực hiện thử nghiệm hậu kiểm Dunnett trên cơ sở những so sánh giữa các nhóm chuột cống CIA được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm được chỉ ra, ở liều lượng được chỉ ra, và các nhóm chuột cống CIA được điều trị bằng tá dược, và những khác biệt $P < 0,05$ được xem là đáng kể. Việc điều trị bằng các chất ức chế BTK của ví dụ 1, 5, 24, 27, 31 và 33 cho thấy có sự giảm liên quan đến liều lượng về mức nghiêm trọng của chứng viêm khớp ở những con chuột cống CIA. Tổng chiều dày bàn chân trung bình nhỏ hơn so với những con chuột CIA được điều trị bằng tá dược. Mức ức chế theo chiều dày bàn chân trung bình tính theo phần trăm trong giai đoạn thử nghiệm cho thấy sự cải thiện liên quan đến liều lượng. Các phân tích định lượng về mô cho thấy chứng viêm khớp mắt cá, chứng tiêu xương, và mức tổn thương sụn cũng giảm liên quan đến liều lượng so với những con chuột cống CIA được điều trị bằng tá dược.

Bảng 4 chỉ ra hoạt tính *in vivo* của các chất BTK được thử nghiệm ở mẫu chuột mắc chứng viêm khớp được cảm ứng bởi collagen (SE = standard error - sai số chuẩn).

Bảng 4. Hoạt tính *in vivo* của các chất ức chế BTK ở mẫu CIA

Hợp chất của ví dụ số	Liều lượng thử nghiệm (mg/kg/d)	% Mức ức chế theo chiều dày bàn chân AUC so với đối chứng được cung cấp tá dược	Chiều dày bàn chân AUC (mm) $\pm$ SE
Tá dược		0	78,2 $\pm$ 0,8
1	0,5	23	73,9 $\pm$ 2,5
1	1	47	69,6 $\pm$ 2,0
1	3	81	63,4 $\pm$ 1,3
Tá dược		0	78,21 $\pm$ 0,75
5	1	34	71,68 $\pm$ 2,24
5	3	58	67,18 $\pm$ 1,07
Tá dược		0	69,61 $\pm$ 1,78
24	1	28	65,04 $\pm$ 2,31
24	3	49	61,43 $\pm$ 4,47
24	10	63	59,24 $\pm$ 1,49

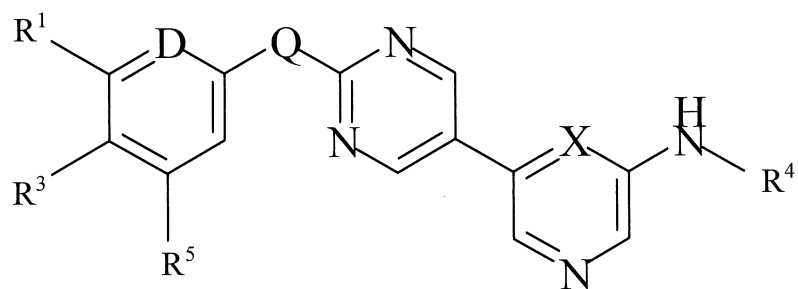
Tá dược		0	$77,61 \pm 0,88$
27	1	24	$73,30 \pm 0,95$
27	3	45	$69,58 \pm 1,26$
Tá dược		0	$76,42 \pm 1,17$
31	1	62	$66,10 \pm 1,83$
31	3	81	$63,70 \pm 0,96$
31	10	82	$64,33 \pm 1,00$
Tá dược		0	$78,21 \pm 0,75$
33	0,3	24	$73,61 \pm 2,09$
33	1	52	$68,32 \pm 2,30$
33	3	59	$67,00 \pm 1,52$

Dữ liệu trong Bảng 4, của các hợp chất của ví dụ 1, 5, 24, 27, 31 và 33, cho thấy hiệu quả ức chế in vivo có lợi về mặt dược lý của các hợp chất theo sáng chế đối với chứng viêm khớp được tạo bởi collagen trong mô hình in vivo này.

Các hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn hợp chất của ví dụ 1, có một tập hợp các ưu điểm về tính chất dược lý, như độ mạnh, độ sinh khả dụng in vivo đường uống cao, hiệu quả in vivo, và profin tính độc có lợi trong thử nghiệm tiền lâm sàng. Chẳng hạn, thấy rằng hợp chất của ví dụ 1 có khả năng ức chế hBTK cao ($0,0253 \pm 0,00542 \text{ uM}$ ($n=3$)), và khả năng ức chế quá trình hoạt hóa tế bào B ở máu toàn phần của người ($0,393 \pm 0,128 \text{ uM}$ ($n=12$)), nhưng khả năng ức chế thấp hơn nhiều đối với hEGFR ($0,470 \pm 0,0936 \text{ uM}$ ($n=3$)), và cho thấy độ sinh khả dụng đường uống có lợi ở chuột cống: (%F) 74% ở liều lượng 3 mg/kg. Ngoài ra, nói chung hợp chất của ví dụ 1 được dung nạp tốt khi được cung cấp in vivo cho những chuột cống thông thường trong khoảng thời gian bốn ngày, và cho thấy ưu điểm không độc trong thử nghiệm in vivo này. Theo đó, thấy rằng hợp chất của ví dụ 1 có một tập hợp các ưu điểm về các tính chất dược lý có lợi, chứng tỏ có thể được sử dụng ở dạng tác nhân chữa bệnh dùng qua đường uống để ức chế quá trình hoạt hóa tế bào B, và điều trị các bệnh viêm và tự miễn dịch như RA, MS, và SLE.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



trong đó:

D là $-CR^2-$ hoặc N ,

Q là O hoặc NH ,

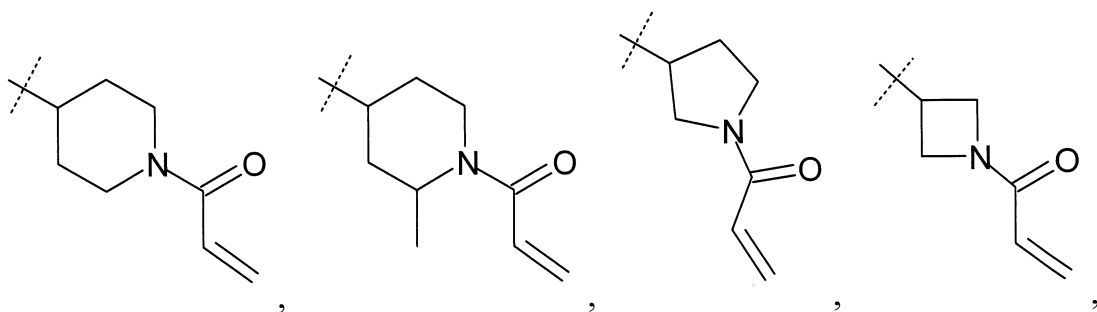
X là $-CH-$ hoặc N ,

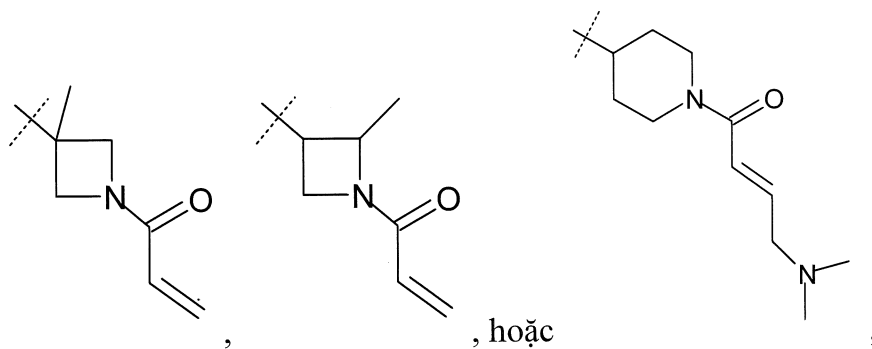
R^1 là $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, hoặc $-C\equiv CH$,

R^2 là $-H$, $-F$ hoặc $-OCF_3$,

R^3 là $-H$, $-Cl$ hoặc $-F$,

R^4 là:



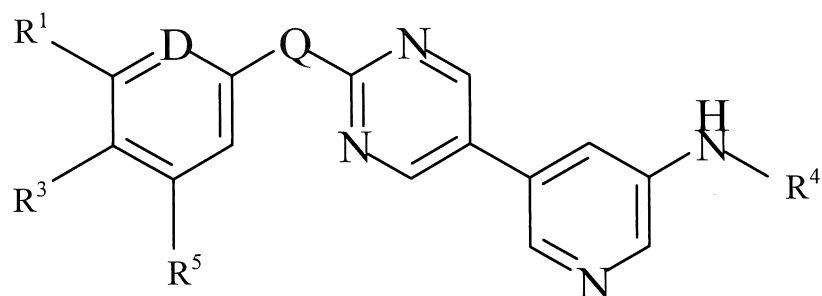


R^5 là $-H$ hoặc $-F$,

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó D là $-CR^2-$, R^1 là $-Cl$, R^3 là $-H$, và R^5 là $-H$, hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức Ia:



trong đó:

D là $-CR^2-$ hoặc N ,

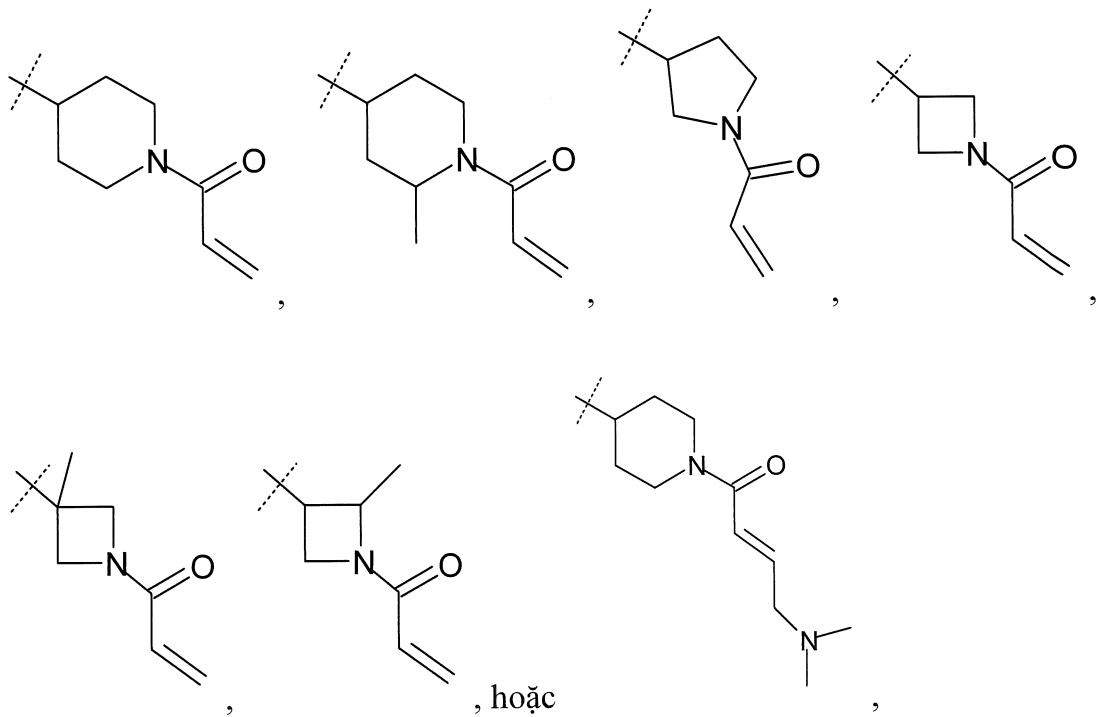
Q là O hoặc NH ,

R^1 là $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, hoặc $-C\equiv CH$,

R^2 là $-H$, $-F$ hoặc $-OCF_3$,

R^3 là $-H$, $-Cl$ hoặc $-F$,

R^4 là:

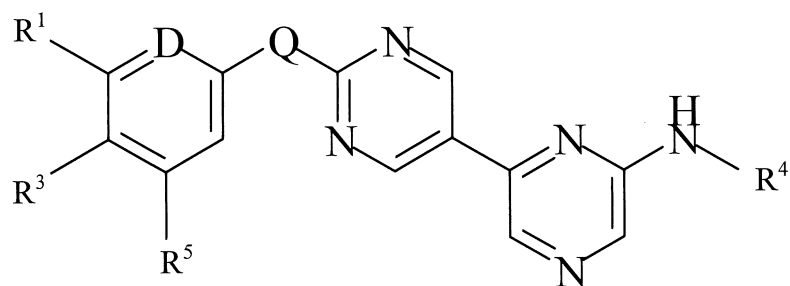


R^5 là $-H$ hoặc $-F$,

hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó D là $-CR^2-$, R^1 là $-Cl$, R^3 là $-H$, và R^5 là $-H$, hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



trong đó:

D là $-CR^2-$ hoặc N ,

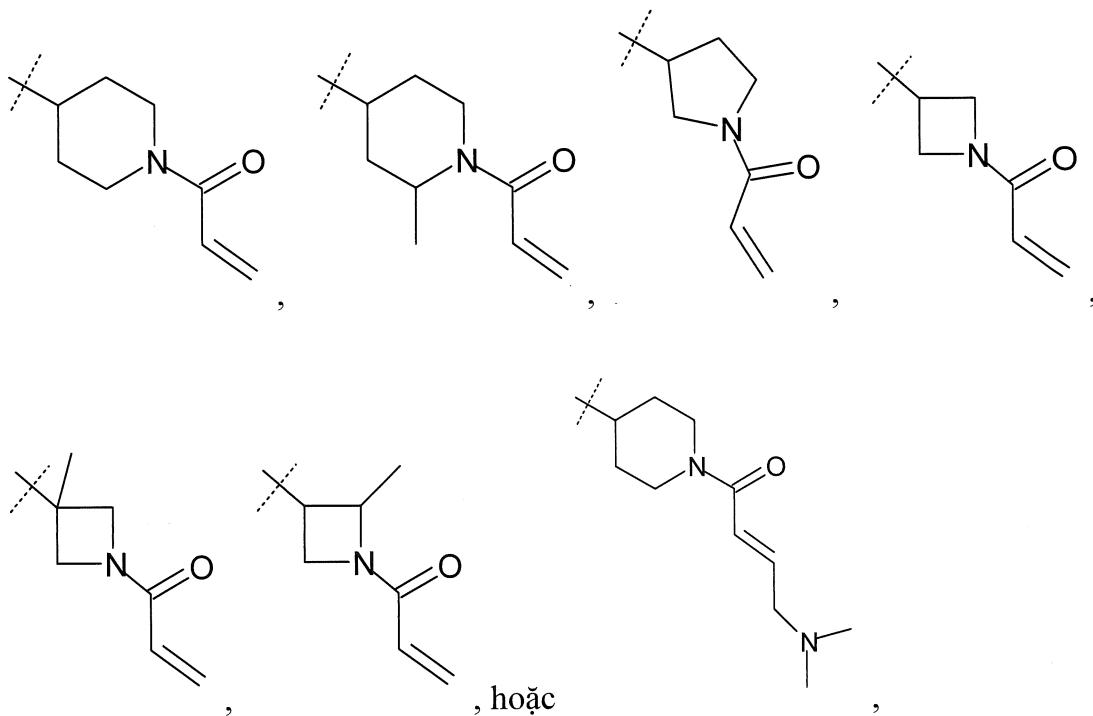
Q là O hoặc NH ,

R^1 là $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, hoặc $-C\equiv CH$,

R^2 là -H, -F hoặc $-\text{OCF}_3$,

R^3 là -H, -Cl hoặc -F,

R^4 là



R^5 là -H hoặc -F,

hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó D là $-\text{CR}^2-$, R^1 là -Cl, R^3 là -H, và R^5 là -H, hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm:

- 1-[3-[[5-[2-(3-clo-2-flo-phenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
- 3-[5-[5-[(1-prop-2-enoylazetidin-3-yl)amino]-3-pyridyl]pyrimidin-2-yl]oxybenzonitril;
- 1-[3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
- 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[5-[2-[3-(triflometyl)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[5-[2-[3-(diflometoxy)-4-flo-phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[5-[2-[3-(triflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[5-[2-(3-flophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[5-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-3-metyl-azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[5-[2-(3-clo-4-flo-phenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[5-[2-(3-etynylphenoxy)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 (S)-1-(3-((5-(2-((3-(diflometoxy)phenyl)amino)pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)amino)pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-{(3S)-3-[(5-{2-[(6-metylpyridin-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}pyridin-3-yl)amino]pyrrolidin-1-yl}prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[5-[2-[3-(triflometyl)anilino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;
 1-[4-[[5-[2-[(6-metyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;

1-[4-[[5-[2-[[6-(triflometyl)-2-pyridyl]amino]pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;

1-[4-[[5-[2-(2-pyridylamino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;

(E)-1-[4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-1-piperidyl]-4-(dimethylamino)but-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(3-flophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-[3-(triflometyl)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-[3-(triflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(2-phenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-3-metyl-azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(3,5-diflophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-2-metyl-azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on, chất đồng phân 1;

1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(triflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

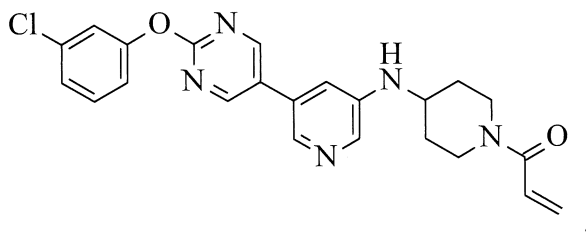
1-[3-[[6-[2-(3-clo-4-flo-anilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[(3S)-3-[[6-[2-[2-(triflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;

1-[3-[[6-[2-[3-(triflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[4-[[6-[2-[3-(diflometoxy)phenoxy]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;
 1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(diflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]pyrolidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[6-[2-[(6-metyl-2-pyridyl)amino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[6-[2-(4-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[6-[2-(3-metoxyphenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[3-[[6-[2-[2-(triflometoxy)anilino]pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]azetidin-1-yl]prop-2-en-1-on;
 1-[4-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]prop-2-en-1-on;
 (E)-1-[4-[[6-[2-(3-clophenoxy)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on;
 (E)-1-[4-[[6-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]pyrazin-2-yl]amino]-1-piperidyl]-4-(dimetylamino)but-2-en-1-on; và
 1-[4-[[5-[2-(3-cloanilino)pyrimidin-5-yl]-3-pyridyl]amino]-2-metyl-1-piperidyl]prop-2-en-1-on,

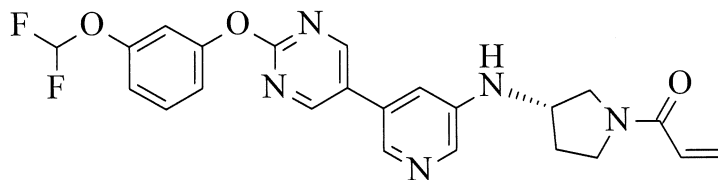
hoặc muối được dụng của nó.

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



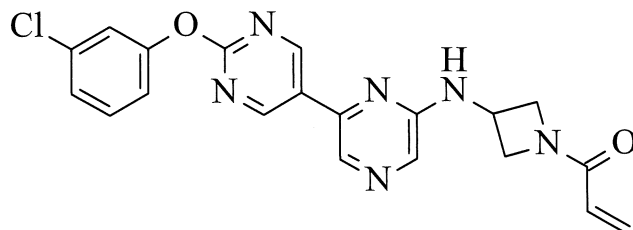
hoặc muối được dụng của nó.

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

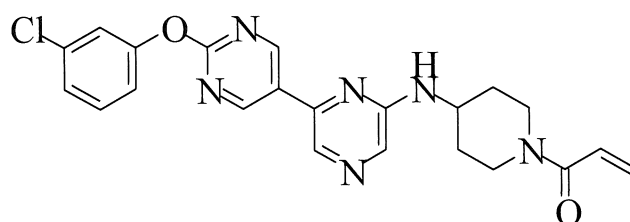


hoặc muối được dụng của nó.

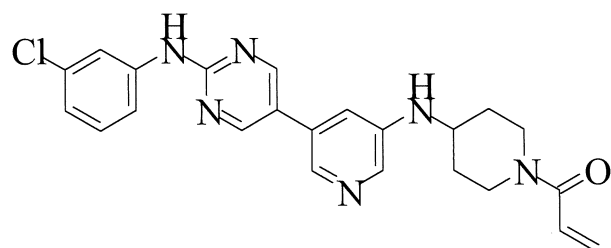
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là;



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

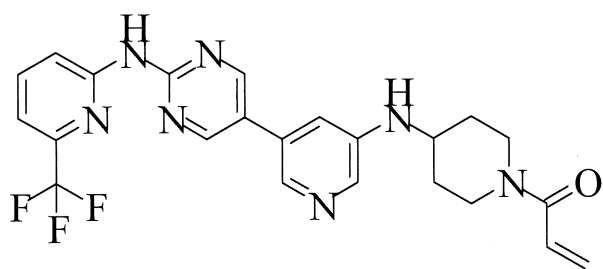


12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng của nó.

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



hoặc muối được dụng của nó.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.