



(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)



1-0037259

(51)⁷ C07D 401/12; A61K 31/18; A61K 31/506; A61K 31/506; A61K 31/5377;
C07D 413/14; A61K 45/06; C07D 401/14; C07D 413/12; A23L 33/10;
A61K 35/00

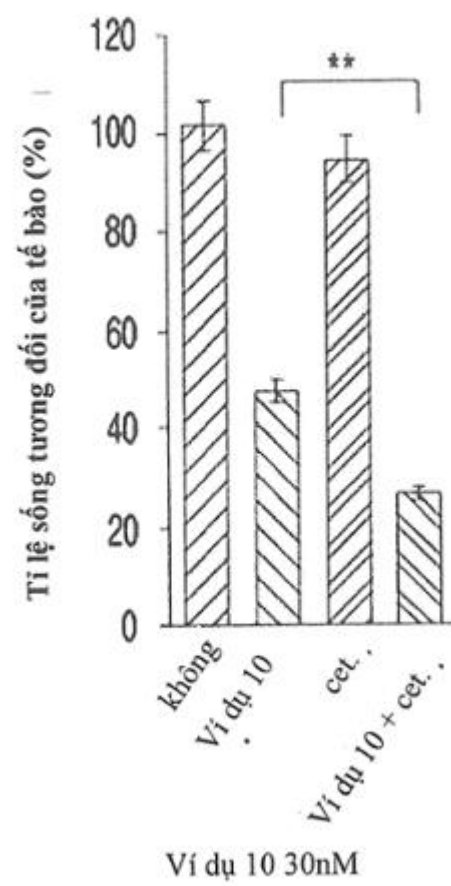
(13) B

-
- (21) 1-2019-06882 (22) 12/06/2018
(86) PCT/KR2018/006644 12/06/2018 (87) WO/2018/230934 20/12/2018
(30) 10-2017-0073907 13/06/2017 KR; 10-2017-0146241 03/11/2017 KR
(45) 25/10/2023 427 (43) 25/05/2020 386ASC
(73) KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY (KR)
141, Gajeong-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34114, Korea
(72) LEE, Kwangho (KR); SHIN, Inji (KR); CHOI, Gildon (KR); CHAE, Chong Hak
(KR); CHOE, Hyeon Jeong (KR); JUNG, Myoung Eun (KR); JEON, Byeong Uk
(KR); CHO, Byoung Chul (KR); PARK, Chae Won (KR); KIM, Hwan (KR);
DUGGIRALA, Krishna Babu (KR).
(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ
INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)
-

(54) HỢP CHẤT N₂,N₄-DIPHENYLPYRIMIDIN-2,4-DIAMIN, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY LÀM HOẠT CHẤT ĐỂ NGĂN NGỪA HOẶC ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất N₂,N₄-diphenylpyrimidin-2,4-diamin, phương pháp điều chế hợp chất này và dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, chứa hợp chất này làm hoạt chất. Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế EGFR yếu đối với EGFR kiểu dại và hoạt tính ức chế chọn lọc cao đối với EGFR đột biến, hoạt tính ức chế cao đối với EGFR đột biến, và hoạt tính ức chế cao cả với FLT3 và FLT3 đột biến, và do vậy, có thể được sử dụng một cách hiệu quả để điều trị bệnh ung thư có đột biến EGFR hoặc bệnh ung thư có FLT3 hoặc đột biến của nó và hợp chất này thể hiện tác dụng hiệp đồng khi sử dụng kết hợp, và do vậy có thể có hiệu quả để điều trị khi sử dụng kết hợp.

Ba/F3_Del19/T790M/C797S



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất N₂,N₄-diphenylpyrimidin-2,4-diamin, phương pháp điều chế chất này và được phẩm ngăn ngừa hoặc điều trị ung thư chứa chất này làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc mắc bệnh ung thư liên quan đến nhiều yếu tố môi trường bao gồm các hóa chất, phóng xạ, virus và thay đổi gen gây ung thư, gen ức chế khối u, các gen liên kết với cơ chế gây chết tế bào theo chương trình và việc sửa đổi ADN và các yếu tố tương tự. Gần đây, cơ chế phân tử của bệnh ung thư đã được biết, và do đó, có thể có các giải pháp chống ung thư hướng đích, là liệu pháp mới, có tính khả thi.

Các chất điều trị hướng đích thường được bào chế để thể hiện tác dụng bằng cách hướng đích các phân tử đích đặc trưng của các tế bào ung thư. Các phân tử đích này là các gen liên quan đến con đường truyền tín hiệu của các tế bào ung thư, hình thành mạch, mạng lưới tế bào, chất điều hòa chu trình tế bào, cơ chế gây chết theo chương trình và các dạng tương tự. Chất điều trị hướng đích quan trọng được sử dụng trong các liệu pháp hiện nay bao gồm chất ức chế con đường truyền tín hiệu, bao gồm chất ức chế tyrosin kinaza và các chất ức chế sự hình thành mạch và các chất tương tự.

Đã tìm thấy rằng protein tyrosin kinaza đóng một vai trò quan trọng trong rất nhiều loại u ác. Cụ thể là, đã biết rằng thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (epidermal growth factor receptor:EGFR), là thụ thể tyrosin kinaza thuộc họ ErbB, có hoạt tính bất thường trên nhiều khối u tế bào biểu mô bao gồm tế bào ung thư biểu mô không nhỏ (non-small cell lung carcinoma: NSCLC), ung thư vú, u thần kinh đệm, ung thư tế bào vảy đầu và cổ, ung thư trực kết tràng, ung thư biểu mô tuyến trực tràng, ung thư đầu và cổ, ung thư dạ dày và ung thư tuyến tiền liệt và việc kích hoạt EGFR-tyrosin kinaza nêu trên gây ra tăng sinh tế bào không ngừng, xâm lấn xung quanh mô, di căn

xa, và hình thành mạch và tăng mức độ sống sót tế bào.

Cụ thể là, EGFR, là một trong số các thụ thể tyrosin kinaza thuộc họ ErbB (EGFR, HER-2, ErbB-3 và ErbB-4), là tyrosin kinaza xuyên màng có vùng liên kết phối tử ngoại bào và vùng nội bào có vùng tyrosin kinaza. Nếu phối tử liên kết thụ thể tạo thành dạng homodime hoặc heterodime, thì tyrosin kinaza trong tế bào được hoạt hóa và tín hiệu được kích hoạt bởi EGFR như hoạt hóa phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K)/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK và con đường truyền tín hiệu JAK/STAT (Nat Rev Cancer 2007;7:169-81).

Đặc biệt, EGFR biểu hiện quá mức ở ít nhất một nửa ca ung thư phổi tế bào không nhỏ (ung thư phổi tế bào không nhỏ: NSCLC), và do đó, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện trong đó EGFR là đích của liệu pháp. Các chất ức chế tyrosin kinaza EGFR, ức chế hoạt tính của EGFR tyrosin kinaza, đã được phát triển và các dược chất đại diện có thể kể đến Gefitinib (IRESSA™), erlotinib (TARCEVA™), lapatinib (TYKERB™, TYVERB™).

Mặt khác, năm 2004, đã được báo cáo là, việc kích hoạt EGFR có tương quan đến đáp ứng với liệu pháp sử dụng gefitinib ở bệnh ung thư tế bào không nhỏ (ung thư phổi tế bào không nhỏ: NSCLC) (Science [2004] Vol.304, 1497-500 và New England Journal of Medicine [2004] Vol. 350, 2129-39).

Cụ thể là, đã biết là đột biến EGFR hầu hết được xếp vào đột biến nhạy cảm và đột biến kháng, và việc loại bỏ exon 19 và đột biến điểm L858R tại exon 21 là các đột biến nhạy cảm quan trọng và chiếm tới 85 đến 90 phần trăm đột biến nhạy cảm, và đột biến loại bỏ exon 19 nhạy cảm hơn TKI. Mặt khác, đã biết rằng đột biến điểm T790M tại exon 20 là đột biến kháng quan trọng nhất và được thấy ở ít nhất 50 phần trăm bệnh nhân kháng mắc phải (Clin Cancer Res 2006;12:6494-6501).

Các đột biến soma được xác định ở đây bao gồm loại bỏ tại khung exon 19 hoặc cài vào exon 20, cũng như, đột biến điểm tại một gốc axit nucleic đơn được cài biến trong phạm vi protein được biểu hiện (ví dụ, L858R, G719S, G719C, G719A, L861Q) (Fukuoka et al. JCO 2003; Kris et al JAMA 2003; và Shepherd et al NEJM 2004).

Mặc dù gefitinib/erlotinib có hiệu quả lâm sàng sớm đối với các bệnh nhân

NSCLC có đột biến EGFR, nhưng cuối cùng thì bệnh ung thư vẫn phát triển ở hầu hết bệnh nhân khi các bệnh nhân này đã được sử dụng liệu pháp chỉ định các dược chất. Trong các nghiên cứu sớm trên các bệnh nhân bị tái phát, đột biến thứ cấp EGFR, T790M được xác định, cho thấy gefitinib và erlotinib là các chất ức chế không hiệu quả đối với hoạt tính EGFR kinaza (Kobayashi et al NEJM 2005 và Pao et al PLOS Medicine 2005). Trong các nghiên cứu tiếp theo, đã chứng minh được rằng đột biến EGFR T790M được tìm thấy ở khoảng 50 phần trăm (24/48) các u lấy mẫu từ bệnh nhân kháng gefitinib hoặc erlotinib mắc phải (Kosaka et al CCR 2006; Balak et al CCR 2006; và Engelman et al Science 2007). Việc biến đổi gen thứ cấp xảy ra ở một vị trí tương tự với vị trí của gốc “cửa” và alen kháng thứ cấp đi kèm với nó ở các bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế kinaza (ví dụ, T315I trong ABL trong CML kháng imatinib).

Từ lâu đã biết rằng EGFR_del19 hoặc EGFR_L858R, là đột biến EGFR, là nguyên nhân chính của bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ và bệnh ung thư đầu và cổ, và IRESSA và TARCEVA, là các dược chất điều trị các bệnh ung thư này, được phát triển và hiện đang được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, khi các dược chất này được sử dụng cho các bệnh nhân ung thư thì quan sát thấy có tính kháng mắc phải do đột biến thứ cấp EGFR gây ra dựa trên cấu trúc của dược chất. Ngoài ra, trên thực tế đã thấy rằng điều này là nguyên nhân chính gây kháng thuốc. Nếu thể hệ đầu tiên của EGFR được sử dụng trung bình khoảng 10 tháng thì có đột biến T790M nằm ở gốc cửa của EGFR kinaza, xuất hiện nhằm ngăn chặn hiệu quả điều trị của các chất ức chế EGFR thế hệ thứ nhất. Có nghĩa là, các đột biến kép EGFR_del19_T790M hoặc EGFR_L858R_T790M xuất hiện để ngăn chặn hiệu quả điều trị của chất điều trị thông thường.

Dựa trên thực tế này, cần thiết phải phát triển thế hệ dược chất thứ hai và thứ ba có hiệu quả điều trị siêu việt và có cấu trúc mới.

Trong 5 năm qua, các dược chất mới thế hệ thứ ba thể hiện hoạt tính đối với đột biến kép EGFR T790M đang được phát triển và các nghiên cứu lâm sàng đang tiến triển. AZD9291 được phát triển bởi AstraZeneca, một công ty dược phẩm đa quốc gia, là một dược phẩm hứa hẹn nhất. Tuy nhiên, đã được báo cáo là sau khoảng 10

tháng thì cũng vẫn xảy ra kháng AZD9291 làm mất hiệu quả của AZD9291. Cụ thể là, đã được báo cáo là tính kháng là do đột biến bộ ba có C797S (Thress et al, Nature Medicine 2015).

Do đó, cần phát triển chất ức chế thể hiện khả năng ức chế EGFR cao hơn có hoạt tính đặc hiệu hoặc đột biến kháng đồng thời vẫn có tính ức chế tương đối thấp đối với WT EGFR.

Do đó, trong khi ngăn các các giả sáng chế phát triển được chất điều trị ung thư ức chế đa đột biến EGFR, các tác giả sáng chế thấy rằng hợp chất N2,N4-diphenylpyrimidin-2,4-diamin theo sáng chế có khả năng ức chế tương đối thấp EGFR kiểu dại và khả năng ức chế cao đột biến EGFR, và do đó có thể có hiệu quả để ngăn ngừa hoặc điều trị ung thư. Dựa trên các phát hiện nêu trên, sáng chế được hoàn thành.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Một mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất N2,N4-diphenylpyrimidin-2,4-diamin, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó.

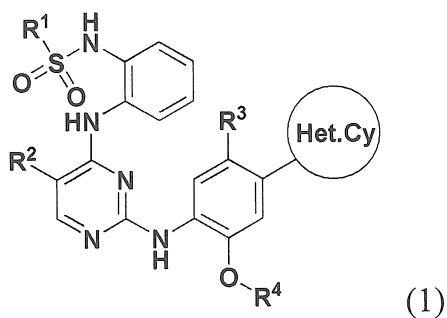
Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế chứa hợp chất N2,N4-diphenylpyrimidin-2,4-diamin.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, chứa hợp chất N2,N4-diphenylpyrimidin-2,4-diamin, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm thực phẩm chức năng hỗ trợ sức khỏe để ngăn ngừa hoặc làm giảm bệnh ung thư, chứa hợp chất N2,N4-diphenylpyrimidin-2,4-diamin, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Giải quyết vấn đề

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1:



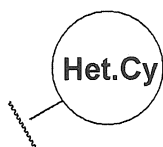
trong đó,

R^1 là CH_3 hoặc NH_2 ,

R^2 là hydro, halogen, metoxy hoặc metyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

R^3 là hydro, halogen hoặc C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R^4 là C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và

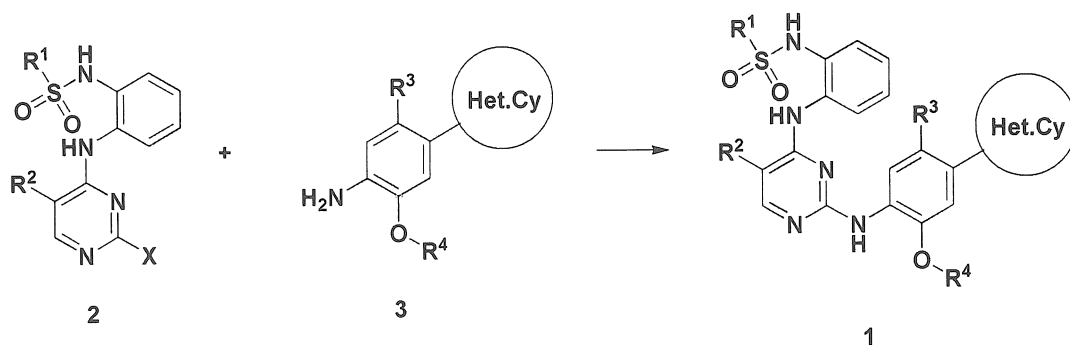


là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 7 nguyên tử không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, trong đó heteroxycloalkyl được thế này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxy C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, axetyl, amin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và piperidinyl hoặc piperazinyl không được thế hoặc được thế, và piperidinyl hoặc piperazinyl được thế này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxy C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, axetyl và C_{1-5} alkoxycarbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, bao gồm bước cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với hợp chất có công thức 3 để điều chế hợp chất có công thức 1, được nêu trong sơ đồ phản ứng 1:

[Sơ đồ phản ứng 1]



trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và  như được xác định trong công thức 1 nêu trên và

X là halogen.

Hơn nữa sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất thực phẩm chức năng hỗ trợ sức khỏe để ngăn ngừa hoặc làm giảm nhẹ bệnh ung thư, chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp để ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, bao gồm bước sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị được phẩm hoặc chế phẩm thực phẩm chức năng hỗ trợ sức khỏe chứa hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm hoặc chế phẩm thực phẩm chức năng hỗ trợ sức khỏe chứa hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất N2,N4-diphenylpyrimidin-2,4-diamin theo sáng chế thể hiện hiệu quả ức chế EGFR tương đối yếu đối với EGFR kiểu đại, khả năng ức chế EGFR đột biến cao và khả năng ức chế cao đối với cả đột biến FLT3 và FLT3, và do đó, có thể

được sử dụng hiệu quả để điều trị bệnh ung thư có đột biến EGFR hoặc bệnh ung thư có đột biến FLT3 hoặc dạng đột biến của nó, và hợp chất này thể hiện hiệu quả hiệp đồng khi sử dụng kết hợp.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ thể hiện tỉ lệ sống tương đối của tế bào khi sử dụng brigatinib kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S (tính theo kiểm định t-test của phần mềm sigmaPlot ($**P<0,001$, $*P>0,01$)).

Fig. 2 là biểu đồ thể hiện tỉ lệ sống tương đối của tế bào khi sử dụng hợp chất của ví dụ 10 kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S (tính theo kiểm định t-test của phần mềm sigmaPlot ($**P<0,001$, $*P>0,01$)).

Fig. 3 là biểu đồ thể hiện tỉ lệ sống tương đối của tế bào khi sử dụng hợp chất của ví dụ 11 kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S (tính theo kiểm định t-test của phần mềm sigmaPlot ($**P<0,001$; $*P>0,01$)).

Fig. 4 là biểu đồ thể hiện tỉ lệ sống tương đối của tế bào khi chỉ sử dụng riêng cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S (tính theo kiểm định t-test của phần mềm sigmaPlot ($**P<0,001$; $*P>0,01$)).

Fig. 5 thể hiện một hoạt tính là dấu hiệu phụ khi sử dụng brigatinib riêng biệt hoặc kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

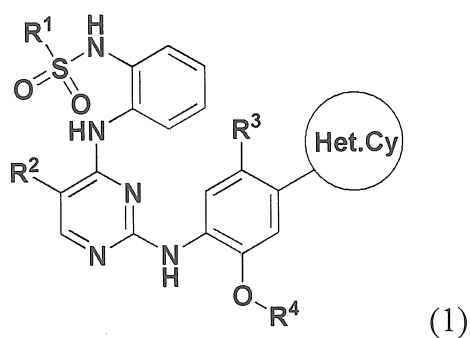
Fig. 6 thể hiện một hoạt tính là dấu hiệu phụ khi sử dụng hợp chất của ví dụ 10 riêng biệt hoặc kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Fig. 7 thể hiện một hoạt tính là dấu hiệu phụ khi sử dụng hợp chất của ví dụ 11 riêng biệt hoặc kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1:



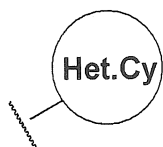
trong đó,

R^1 là CH_3 hoặc NH_2 ,

R^2 là hydro, halogen, metoxy hoặc metyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

R^3 là hydro, halogen hoặc C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R^4 là C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và



là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 7 nguyên tử không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, trong đó heteroxycloalkyl được thế này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxy C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, axetyl, amin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và piperidinyl hoặc piperazinyl không được thế hoặc được thế, và piperidinyl hoặc piperazinyl được thế này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxy C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, axetyl, và C_{1-5} alkoxycarbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó.

R^1 có thể là CH_3 .

R^1 có thể là NH_2 .

R^2 có thể là hydro, F, Cl, Br, metoxy hoặc metyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều flo;

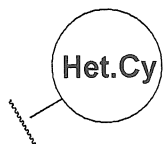
R^3 có thể là hydro, F, Cl hoặc C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và

R^4 có thể là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

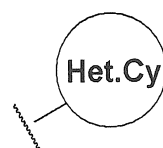
R^2 có thể là hydro, Cl, Br, methyl, CF_3 hoặc metoxy;

R^3 có thể là hydro hoặc methyl và

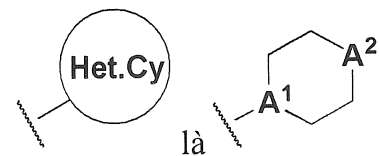
R^4 có thể là methyl.



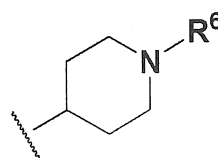
là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 nguyên tử không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, trong đó heteroxycloalkyl được thế này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, axetyl, amin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều methyl, và piperidinyl hoặc piperazinyl không được thế hoặc được thế, và piperidinyl hoặc piperazinyl được thế này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, axetyl và tert-butoxycarbonyl.

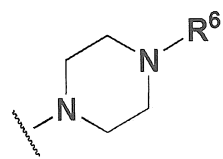


là heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N và O, trong đó heteroxycloalkyl được thế này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm methyl, hydroxyethyl, axetyl, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, và piperidinyl hoặc piperazinyl không được thế hoặc được thế, và piperidinyl hoặc piperazinyl được thế này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm methyl, hydroxyethyl, axetyl và tert-butoxycarbonyl.

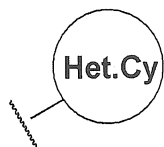


là , trong đó A^1 là CH hoặc N và A^2 là NH, O, $CH-R^5$ hoặc $N-R^5$, với điều kiện là nếu A^1 là CH, thì A^2 không phải là $CH-R^5$, trong đó R^5

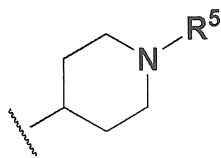
độc lập là hydro, methyl, hydroxyethyl, axetyl, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$,  hoặc



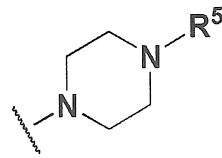
, và R^6 có thể độc lập là hydro, metyl, hydroxyetyl, axetyl hoặc tert-butoxycarbonyl.



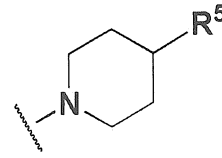
là



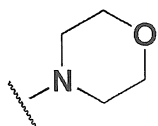
,



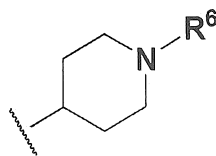
,



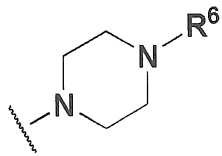
hoặc



, trong đó R^5 độc lập là hydro, metyl, hydroxyetyl, axetyl, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$,



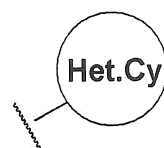
hoặc



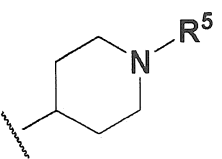
,

và R^6 có thể độc lập là hydro, metyl,

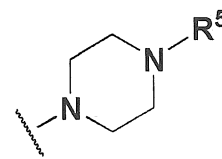
hydroxyetyl, axetyl hoặc tert-butoxycarbonyl.



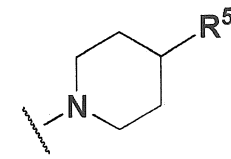
là



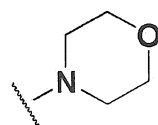
,



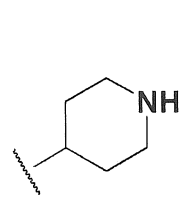
,



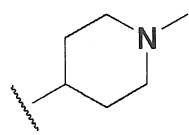
hoặc



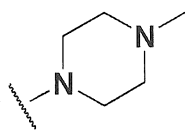
, trong đó R^5 có thể là hydro, metyl, hydroxyetyl, axetyl, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$,



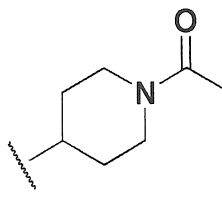
,



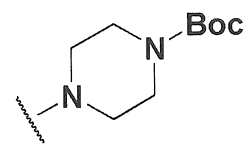
,



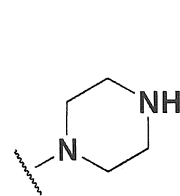
,



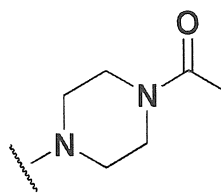
,



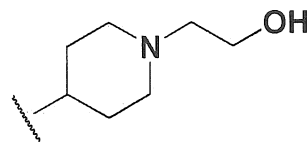
,



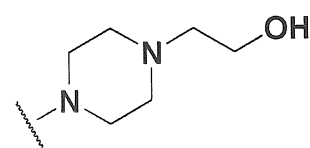
,

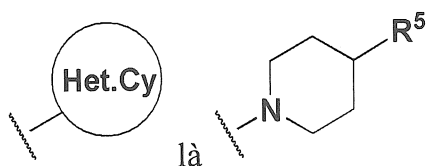


,

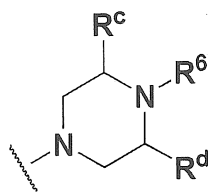


hoặc





là , trong đó R^5 độc lập là $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ hoặc



, trong đó R^c và R^d độc lập là hydro và R^6 có thể là methyl.

Các ví dụ hợp chất có công thức 1 theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau:

<1>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<2>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-5-metyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<3>

N-(2-((5-bromo-2-((2-metoxý-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<4>

N-(2-((5-metoxý-2-((2-metoxý-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<5>

N-(2-((2-((2-metoxý-4-(piperazin-1-yl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<6>

4-(4-((5-clo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxýphenyl)piperidin;

<7>

4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxýphenyl)piperidin;

<8>

N-(2-((2-((2-metoxo-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino))-5-metylpyrimidin-4-ylamino)phenyl)metansulfonamit;

<9>

N-(2-((2-((2-metoxo-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<10>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-(4-metyl piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<11>

N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimetyl amino)piperidin-1-yl)-2-metoxo phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<12>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(1-metyl piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<13>

N-(2-((5-clo-2-((4-(1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl)-2-metoxo phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<14>

N-(2-((5-clo-2-((4-(1'-(2-hydroxyetyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxo phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<15>

N-(2-((2-((4-(1-axetyl piperidin-4-yl)-2-metoxo phenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<16>

N-(2-((2-((4-([1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxo phenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<17>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(1'-metyl-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<18>

N-(2-((2-((4-(1'-axetyl-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<19>

N-(2-((2-((4-(4-(4-axetyl piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<20>

tert-butyl

4-(1-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe nyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat;

<21>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxy-4-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<22>

N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxyphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<23>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxy-4-(piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<24>

N-(2-((2-((4-(4-(1-axetyl piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-metoxyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<25>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxy-4-(4-(1-metyl piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<26>

tert-butyl

4-(4-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe nyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-cacboxylat;

<27>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxy-4-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<28>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<29>

4-(4-((5-clo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxo phenyl)piperazin;

<30>

4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metox yphenyl)piperazin;

<31>

N-(2-((2-((2-metoxo-4-(piperazin-4-yl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)a mino)phenyl)metansulfonamit;

<32>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-morpholinophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl) metansulfonamit;

<33>

N-(2-((5-clo-2-((4-(4-((3R,5S)-3,5-dimetyl piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxyphe nyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<34>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-morpholinopiperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4- yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<35>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidi n-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<36>

(N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimetyl amino)piperidin-1-yl)-2-metoxo phenyl)amino)pyrimidi n-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacbamam;

<37>

(N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-(4-metyl piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino) pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacbamam;

<38>

N-(2-((2-((4-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-metoxyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<39>

N-(1-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperidin-4-yl)axetamit;

<40>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxy-4-(4-(metylaminopiperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<41>

N-(2-((5-clo-2-((4-(4-((2-hydroxyetyl)amino)piperidin-1-yl)-2-metoxyphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<42>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxy-4-(4-((2-metoxyetyl)amino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit và

<43>

N-(2-((5-clo-2-((4-(4-((2-(dimetylaminopiperidin-1-yl)-2-metoxyphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit.

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng muối được dùng, và muối cộng axit được tạo thành từ muối tự do được dùng hữu dụng để làm muối. Muối cộng axit thu được từ các axit vô cơ, như axit hydrocloric, axit nitric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit hydrobromic, axit hydroiodic, axit nitơ, axit phosphoric và các chất tương tự, các axit hữu cơ không độc như mono- và dicacboxylat béo, alkanoat được thế phenyl, hydroxy alkanoat và alkandioat, các axit thơm, các axit sulfonic béo và thơm và các chất tương tự, các axit hữu cơ như axetat, axit benzoic, axit xitric, axit lactic, axit maleic, axit gluconic, axit metansulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit tartaric, axit fumaric và các chất tương tự. Các dạng muối không độc được dùng bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, nitrat, phosphat, monohydro phosphat, dihydro phosphat, metaphosphat, pyrophosphat clorua, bromide, iodua, florua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutytrat, caprat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat,

butyn-1,4-dioat, hexan-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phthalat, terephthalat, benzen sulfonat, toluen sulfonat, clobenzen sulfonat, xylen sulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, β -hydroxybutyrat, glycolat, malat, tartrat, metan sulfonat, propan sulfonat, naphthalen-1-sulfonat, naphthalen-2-sulfonat, mandelat và các chất tương tự.

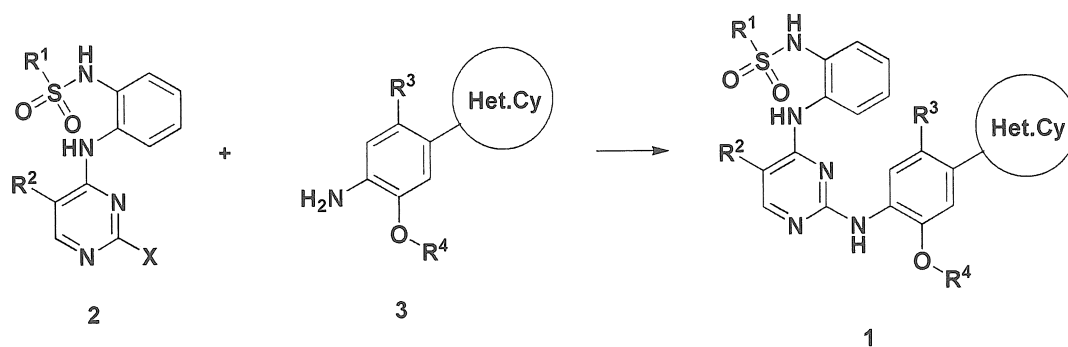
Muối cộng axit theo sáng chế có thể được điều chế bằng một phương pháp thông thường, và, ví dụ, có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức 1 trong dung môi hữu cơ, như metanol, etanol, axeton, metylen clorua, axetonitril và các chất tương tự, bổ sung axit hữu cơ hoặc axit vô cơ, lọc kết tủa thu được và làm khô hoặc có thể được điều chế bằng cách chưng cất dung môi và axit thừa trong áp suất giảm, sau đó làm khô, và kết tinh trong dung môi hữu cơ.

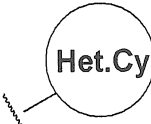
Ngoài ra, muối kim loại được dụng có thể được điều chế bằng cách sử dụng bazơ. Thu được muối của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, ví dụ, bằng cách hòa tan hợp chất trong dung dịch hydroxit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ với lượng dư, lọc muối của hợp chất không tan, làm bay hơi chất lọc, và làm khô. Trong trường hợp này, muối natri, kali hoặc canxi là được dụng thích hợp để điều chế muối kim loại. Ngoài ra, muối tương ứng thu được bằng cách cho muối của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ phản ứng với một muối bạc thích hợp (ví dụ, bạc nitrat).

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến tất cả các hợp chất có công thức 1 và muối được dụng của nó, cũng như, solvat, chất đồng phân quang học, hydrat và các chất tương tự có thể được điều chế từ hợp chất đó.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, bao gồm bước reacting hợp chất có công thức 2 và hợp chất có công thức 3 để điều chế hợp chất có công thức 1, được nêu trong sơ đồ phản ứng 1:

[Sơ đồ phản ứng 1]



trong đó, R^1 , R^2 , R^3 và R^4 và  là như xác định ở công thức 1 theo điểm 1 và

X là halogen.

Dưới đây, phương pháp điều chế thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 1 nêu trên sẽ được mô tả chi tiết.

Trong phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 1 nêu trên, Bước 1 là bước cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với hợp chất có công thức 3 để điều chế hợp chất có công thức 1. Đặc biệt là, đây là bước cho halogen của hợp chất có công thức 2 phản ứng với amin bậc 1 của hợp chất có công thức 3 để tạo thành hợp chất có công thức 1.

Phản ứng trong Sơ đồ phản ứng 1 nêu trên không làm hạn chế cụ thể nếu điều kiện của phản ứng là điều kiện mà liên kết amin có thể được tạo thành bằng cách liên kết halogen với một amin.

Sáng chế sử dụng điều kiện axit và axit được sử dụng theo sáng chế là, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit hydrochloric.

Ngoài ra, như trong phương pháp ở Sơ đồ phản ứng 2 dưới đây, sulfonamit có thể được đưa vào trước khi thực hiện phản ứng liên kết của halogen với amin trong Sơ đồ phản ứng 1 hoặc sulfonamit có thể được đưa vào sau khi thực hiện phản ứng liên kết của halogen với amin không có sulfonamit.

Các dung môi thích hợp trong Sơ đồ phản ứng 1 nêu trên bao gồm, nhưng không bị giới hạn cụ thể bởi các rượu có nồng độ thấp bao gồm isopropanol, metanol,

etanol, propanol, và butanol; tetrahydrofuran (THF); dioxan; các dung môi ête bao gồm etyl ête, 1,2-dimetoxyetan và các chất tương tự; dimetylformamit (DMF), dimetyl sulfoxit (DMSO), metylen clorua, dicloetan, nước, axetonitril, benzen sulfonat, toluen sulfonat, clobenzen sulfonat, xylen sulfonat, etyl axetat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, hydroxybutyrat, glycolat, malat, tartrat, metan sulfonat, propan sulfonat, naphthalen-1-sulfonat, naphthalen-2-sulfonat, mandelat, axetonitril và các chất tương tự, được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp với nhau. Dung môi rượu nồng độ thấp được sử dụng theo sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, trong đó R^1 là NH_2 , có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế bao gồm:

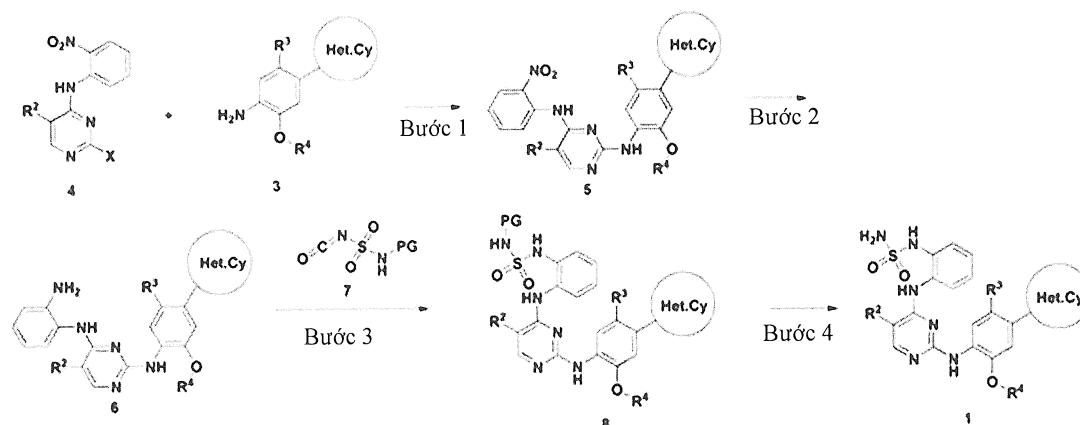
bước phản ứng của hợp chất có công thức 4 với hợp chất có công thức 3 để điều chế hợp chất có công thức 5 (Bước 1);

bước khử hợp chất có công thức 5 thu được trong Bước 1 nêu trên bằng phản ứng khử để điều chế hợp chất có công thức 6 (Bước 2);

bước phản ứng của hợp chất có công thức 6 thu được trong Bước 2 nêu trên với hợp chất có công thức 7 để điều chế hợp chất có công thức 8 (Bước 3) và

bước phản ứng của hợp chất có công thức 8 thu được trong Bước 3 nêu trên để điều chế hợp chất có công thức 1 (Bước 4), được nêu trong sơ đồ phản ứng 2:

[Sơ đồ phản ứng 2]



trong đó, R^2 , R^3 , R^4 , và  như được xác định trong công thức 1 nêu trên;

X là halogen và

PG là nhóm bảo vệ amin được chọn từ nhóm bao gồm t-butyloxycarbonyl (Boc), carbobenzyloxy (Cbz), 9-flonylmetyloxycarbonyl (Fmoc), axetyl (Ac), benzoyl (Bz), benzyl (Bn), p-metoxymethyl (PMB), 3,4-dimetoxymethyl (DMPM), p-metoxyphenyl (PMP), tosyl (Ts), 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc), 2-trimetylsilyl etoxycarbonyl (Teoc) và aryloxycarbonyl (Alloc).

Dưới đây, phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 2 nêu trên sẽ được mô tả chi tiết.

Trong phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 2 nêu trên theo sáng chế, Bước 1 nêu trên là bước phản ứng của hợp chất có công thức 4 và hợp chất có công thức 3 để điều chế hợp chất có công thức 5. Cụ thể là, đây là bước phản ứng của halogen của hợp chất có công thức 4 và amin bậc một của hợp chất có công thức 3 để tạo thành hợp chất có công thức 5.

Phản ứng trong Bước 1 nêu trên không bị hạn chế đặc biệt nếu điều kiện của phản ứng là điều kiện mà liên kết amin có thể được tạo thành bằng cách liên kết halogen với amin.

Sáng chế sử dụng điều kiện axit, và axit được sử dụng theo sáng chế là, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit hydrocloric.

Các dung môi sử dụng trong Bước 1 nêu trên bao gồm, nhưng không bị giới hạn cụ thể bởi các rượu có nồng độ thấp bao gồm isopropanol, metanol, etanol, propanol và butanol; tetrahydrofuran (THF); dioxan; các dung môi ête bao gồm etyl ête, 1,2-dimetoxietan và các chất tương tự; dimetylformamit (DMF), dimetyl sulfoxit (DMSO), metylen clorua, dicloetan, nước, axetonitril, benzen sulfonat, toluen sulfonat, clobenzen sulfonat, xylen sulfonat, etyl axetat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, hydroxybutyrat, glycolat, malat, tartrat, metan sulfonat, propan sulfonat, naphthalen-1-sulfonat, naphthalen-2-sulfonat, mandelat, axetonitril

và các chất tương tự, được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp với nhau. Dung môi rượu nồng độ thấp được sử dụng theo sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Theo phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 2 nêu trên theo sáng chế, Bước 2 nêu trên là bước khử hợp chất có công thức 5 thu được trong Bước 1 nêu trên bằng phản ứng khử để điều chế hợp chất có công thức 6. Cụ thể là, đây là bước khử nitro của hợp chất có công thức 5 thành amin bậc một bằng phản ứng khử để tạo thành hợp chất có công thức 6.

Phản ứng khử có thể được thực hiện bằng phương pháp chung đã biết.

Trong phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 2 nêu trên theo sáng chế, Bước 3 nêu trên là bước phản ứng của hợp chất có công thức 6 thu được trong Bước 2 nêu trên với hợp chất có công thức 7 để điều chế hợp chất có công thức 8. Cụ thể là, đây là bước phản ứng của amin bậc một của hợp chất có công thức 6 với clo của tert-butyl closulfonylcacbammat có công thức 7 để tạo thành hợp chất có công thức 8 trong đó nhóm sulfonyl được đưa vào.

Trong trường hợp này, hợp chất có công thức 7 nêu trên có thể được sử dụng bằng cách mua sản phẩm thương mại bán trên thị trường hoặc bằng cách điều chế bằng phương pháp chung đã biết.

Theo sáng chế, chất này được điều chế bằng cách sử dụng closulfonyl isoxyanat và t-butanol, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Các dung môi được sử dụng trong Bước 3 nêu trên bao gồm, nhưng không bị giới hạn cụ thể bởi các rượu có nồng độ thấp bao gồm isopropanol, metanol, etanol, propanol và butanol; tetrahydrofuran (THF); dioxan; các dung môi ête bao gồm etyl ête, 1,2-dimetoxyetan và các chất tương tự; dimetylformamit (DMF), dimetyl sulfoxit (DMSO), metylen clorua, dicloetan, nước, axetonitril, benzen sulfonat, toluen sulfonat, clobenzen sulfonat, xylen sulfonat, etyl axetat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, hydroxybutyrat, glycolat, malat, tartrat, metan sulfonat, propan sulfonat, naphthalen-1-sulfonat, naphthalen-2-sulfonat, mandelat, axetonitril và các chất tương tự, được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp với nhau.

Theo phương pháp điều chế được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng 2 nêu trên theo sáng chế, Bước 4 nêu trên là bước phản ứng của hợp chất có công thức 8 thu

được trong Bước 3 nêu trên để điều chế hợp chất có công thức 1. Cụ thể là, đây là bước giải bảo vệ nhóm bảo vệ amin liên kết với amin của sulfonyl trong hợp chất có công thức 8 để thu được hợp chất có công thức 1.

Phản ứng giải bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách sử dụng điều kiện phản ứng giải bảo vệ thông thường.

Sáng chế sử dụng điều kiện axit và axit được sử dụng là axit hydrocloric, sulfuric axit, axit metansulfonic, axit triflo axetic và các chất tương tự.

Ngoài ra, các dung môi được sử dụng trong phản ứng nêu trên bao gồm dung môi tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, dung môi ête như 1,2-dimetoxyetan và các chất tương tự; dung môi hydrocarbon thơm như benzen, toluen, xylen và các chất tương tự; các dung môi rượu như metanol, etanol và các chất tương tự; dimetylformamit (DMF), dimetyl sulfoxit, axetonitril, nước và các chất tương tự, được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp với nhau.

Hơn nữa sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dùng của nó làm hoạt chất.

Trong trường hợp này, bệnh ung thư là một hoặc nhiều bệnh được chọn từ nhóm bao gồm u giả nhầy phúc mạc, ung thư đường mật vùng trong gan, u nguyên bào gan, ung thư gan, ung thư tuyến giáp, ung thư đại trực tràng, ung thư tinh hoàn, hội chứng rối loạn sinh tủy, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư miệng, ung thư môi, u sùi dạng nấm, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô buồng trứng, u tinh buồng trứng, ung thư vú ở nam giới, ung thư não, u tuyến yên, đa u tủy xương, ung thư túi mật, ung thư đường mật, ung thư trực kết tràng, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính, u nguyên bào võng mạc, u melanin tràng mạch, ung thư bóng vater, ung thư bàng quang, ung thư phúc mạc, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, ung thư mũi và khoang cạnh mũi, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư lưỡi, u não tế bào hình sao, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư não ở trẻ em, u lympho ở trẻ em, bệnh bạch cầu ở trẻ em, ung thư ruột non, u màng não, ung thư thực quản, u thần kinh đệm, ung thư bết thận, ung thư thận, ung thư tim, ung thư tá tràng, ung thư mô mềm ác tính, ung thư xương ác tính, u

lympho ác tính, u trung biểu mô ác tính, ung thư tế bào hắc tố, ung thư mắt, ung thư âm hộ, ung thư niệu quản, ung thư niệu đạo, ung thư không rõ nguyên phát, u lympho niêm mạc dạ dày, ung thư dạ dày, hạch ung thư dạ dày, u mô đệm đường tiêu hóa, khối u Wilms, ung thư vú, ung thư mô liên kết, ung thư dương vật, ung thư vòm họng, ung thư nguyên bào nuôi thai kỳ, ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư mô liên kết tử cung, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư xương di căn, ung thư não di căn, ung thư trung thất, ung thư trực tràng, khối u carcinoid trực tràng, ung thư âm đạo, ung thư cột sống, u thần kinh tiền đình, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến nước bọt, Ung thư mô liên kết Kaposi, Bệnh Paget, ung thư amidan, ung thư tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến ở phổi, ung thư phổi, ung thư phổi tế bào vảy, ung thư da, ung thư hậu môn, ung thư cơ vân, ung thư thanh quản, ung thư màng phổi, bệnh máu ác tính, và ung thư tuyến ức, và ung thư này có thể là ung thư có đột biến được biểu hiện ở một hoặc nhiều đột biến được chọn từ nhóm bao gồm các gen EGFR, ALK, FAK, FLT3, JAK3, KIT và PLK4.

Trong trường hợp này, đột biến EGFR có thể là một hoặc nhiều đột biến được chọn từ nhóm bao gồm EGFR del19, EGFR del19/T790M, EGFR del19/T790M/C797S, EGFR L858R, EGFR L858R/T790MS và EGFR L858R/T790M/C797S.

Trong trường hợp này, đột biến FLT3 có thể là một hoặc nhiều đột biến được chọn từ nhóm bao gồm FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I) và FLT3(R834Q).

Dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất có thể được sử dụng làm chất điều trị riêng biệt hoặc sử dụng kết hợp với các chất chống ung thư khác.

Dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất có thể tăng cường hiệu quả chống ung thư bằng cách sử dụng kết hợp với một chống ung thư.

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế EGFR yếu đối với EGFR kiểu dại và hoạt tính ức chế chọn lọc cao đối với EGFR đột biến và cụ thể là, hoạt tính ức chế cao đối với EGFR del19/T790M/C797S hoặc EGFR L858R/T790M/C797S, là đột biến bộ ba (xem Ví dụ thực hiện 1 và bảng 4).

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế cao đối với EGFR đột biến trong dòng tế bào Ba/F3 và cụ thể là, hoạt tính ức chế cao đối với EGFR del19, là đột biến đơn (xem Ví dụ thực hiện 2 và bảng 5).

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện khả năng ức chế chọn lọc siêu việt đối với kinaza gắn liền với ung thư, cụ thể là, FLT 3 kinaza, là kinaza gắn liền với bệnh máu ác tính và có hoạt tính ức chế cao đối với FLT3 kiểu dại cũng như FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), là các dạng đột biến (xem Ví dụ thực hiện 3 và bảng 6).

Có thể thấy rằng hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện khả năng làm cho tỉ lệ sống sót tế bào ở dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S có đột biến bộ ba EGFR khi sử dụng riêng biệt thấp hơn so với dược chất thông thường, và thể hiện khả năng giảm tỉ lệ sống sót đáng kể khi sử dụng kết hợp với dược chất thông thường hơn là khi sử dụng riêng, và do vậy, thể hiện khả năng gây chết tế bào ung thư theo chương trình siêu việt ở dòng tế bào có đột biến bộ ba EGFR ngay cả khi được sử dụng riêng, cũng như có hiệu quả chống ung thư tăng đáng kể khi sử dụng kết hợp với một dược chất thông thường. Cụ thể, có thể thấy là hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện khả năng làm giảm tỉ lệ sống sót ít nhất là 20% so với brigatinib, là một dược chất thông thường khi sử dụng kết hợp với một dược chất thông thường, và do vậy, có hiệu quả chống ung thư siêu việt hơn so với brigatinib (xem Ví dụ thực hiện 4 và các Fig. từ 1 đến 4).

Có thể thấy rằng hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có hoạt tính phụ thuộc vào nồng độ trong pERK, pAKT, pS6, là tín hiệu phụ của EGFR, thậm chí khi được sử dụng một mình, và cũng có hoạt tính siêu việt khi sử dụng kết hợp với một dược chất thông thường khác. Cụ thể, có thể thấy là hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính vượt trội hơn khi sử dụng brigatinib, là một dược chất thông thường

khi sử dụng kết hợp với một dược chất thông thường, và do vậy, thể hiện hiệu quả chống ung thư vượt trội hơn brigatinib (xem Ví dụ thực hiện 4 và các Fig. từ 5 đến 7).

Do đó, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế cao đối với đột biến EGFR, và do vậy, có thể được sử dụng một cách hiệu quả để điều trị bệnh ung thư có đột biến EGFR, như EGFR del19, EGFR del19/T790M, EGFR del19/T790M/C797S, EGFR L858R, EGFR L858R/T790MS, EGFR L858R/T790M/C797S và các dạng tương tự. Cụ thể là, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế siêu việt đáng kể đối với EGFR del19/T790M/C797S hoặc EGFR L858R/T790M/C797S, là đột biến bộ ba, và do vậy, có thể được sử dụng một cách hiệu quả để điều trị bệnh ung thư có EGFR del19/T790M/C797S hoặc EGFR L858R/T790M/C797S.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế cao đối với FLT 3 và đột biến của nó, như FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD, F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I) hoặc FLT3(R834Q), và do vậy, có thể được sử dụng một cách hiệu quả để điều trị bệnh ung thư đi kèm với hoạt tính của FLT 3 hoặc một dạng đột biến của FLT 3, cụ thể là bệnh máu ác tính.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có tác dụng hiệp đồng khi sử dụng kết hợp với một dược chất thông thường, và do vậy, có thể có hiệu quả khi sử dụng kết hợp với một dược chất thông thường.

Hợp chất có công thức 1 hoặc muối dược dụng của nó có thể đưa vào các dạng chế phẩm dùng qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa khác nhau khi sử dụng lâm sàng. Hợp chất này có thể được điều chế bằng cách sử dụng các chất pha loãng hoặc tá dược, như chất độn, chất nhồi, chất liên kết, chất làm ẩm, chất gây rã, chất hoạt động bề mặt và các chất tương tự, thường được sử dụng trong bào chế. Các chế phẩm rắn để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên tròn, dạng bột, dạng hạt, viên nang và các dạng bào chế tương tự. Các chế phẩm rắn này được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hoặc nhiều tá dược, ví dụ, tinh bột, canxi cacbonat, sucroza hoặc lactoza, gelatin và chất tương tự với một hoặc nhiều hợp chất. Hơn nữa, ngoài các tá dược đơn giản, chất làm trơn như magiê stearat, bột talc và các chất tương tự cũng được sử dụng.

Các chế phẩm dạng lỏng để sử dụng qua đường miệng bao gồm các hỗn dịch, dung dịch để uống, dạng nhũ tương, si rô và các dạng tương tự. Ngoài các chất pha loãng đơn giản, như nước và parafin lỏng, là loại thường được sử dụng, cũng có thể có các loại tá dược khác, ví dụ chất làm ẩm, chất làm ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản và các chất tương tự. Các chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước tiệt trùng, dung môi không có nước, hỗn dịch, nhũ tương. Propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ô liu, este có thể tiêm được như etyl oleat và chất tương tự có thể được sử dụng làm dung môi không có nước, dung môi hỗn dịch.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, và việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa là phương pháp tiêm truyền gồm tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm trong lòng ngực.

Trong trường hợp này, để bào chế các chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó được trộn với chất làm ổn định hoặc đệm trong nước để điều chế dung dịch hoặc hỗn dịch và có thể được bào chế ở dạng ống thuốc tiêm hoặc dạng lọ chứa đơn vị liều. Chế phẩm có thể được tiệt trùng và/hoặc chứa các chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ướt hoặc chất làm tăng tốc độ nhũ hóa, tá dược và/hoặc chất đệm để điều chỉnh áp suất thẩm thấu và các chất tương tự, và các chất có tác dụng điều trị khác, và có thể được bào chế theo phương pháp thông thường gồm trộn, tạo hạt hoặc phương pháp bao phim.

Các chế phẩm để sử dụng qua đường miệng bao gồm, ví dụ, viên nén, viên tròn, viên nang cứng/mềm, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, si rô, dạng hạt, cốm ngọt, viên ngậm và các dạng tương tự. Ngoài hoạt chất, các chế phẩm còn chứa chất pha loãng (ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, mannitol, sorbitol, xenluloza, và/hoặc glyxin) và chất tăng chảy (ví dụ, silica, bột talc, axit stearic và muối magiê hoặc muối canxi của nó, và/hoặc polyetylen glycol). Viên nén có thể chứa chất liên kết như magiê alumin silicat, hồ tinh bột, gelatin, metylxenluloza, natri cacboxymetylxenluloza, và/hoặc polyvinylpyrrolidin và chất tương tự và có thể chứa, chất gây rã như tinh bột, thạch aga, axit alginic hoặc muối natri của nó và chất tương tự hoặc các hỗn hợp tạo sủi và/hoặc chất hấp thụ, các chất tạo màu, các chất tạo hương vị, và chất tạo ngọt.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất thực phẩm chức năng hỗ trợ sức khỏe để ngăn ngừa hoặc làm giảm nhẹ bệnh ung thư, chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Bệnh ung thư là một hoặc nhiều bệnh được chọn từ nhóm bao gồm u giả nhầy phúc mạc, ung thư đường mật vùng trong gan, u nguyên bào gan, ung thư gan, ung thư tuyến giáp, ung thư đại trực tràng, ung thư tinh hoàn, hội chứng rối loạn sinh tủy, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư miệng, ung thư môi, u sùi dạng nấm, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô buồng trứng, u tinh buồng trứng, ung thư vú ở nam giới, ung thư não, u tuyến yên, đa u tủy xương, ung thư túi mật, ung thư đường mật, ung thư trực kết tràng, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính, u nguyên bào võng mạc, u melanin tràng mạch, ung thư bóng vater, ung thư bàng quang, ung thư phúc mạc, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, ung thư mũi và khoang cạnh mũi, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư lưỡi, u não tế bào hình sao, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư não ở trẻ em, u lympho ở trẻ em, bệnh bạch cầu ở trẻ em, ung thư ruột non, u màng não, ung thư thực quản, u thần kinh đệm, ung thư bể thận, ung thư thận, ung thư tim, ung thư tá tràng, ung thư mô mềm ác tính, ung thư xương ác tính, u lympho ác tính, u trung biểu mô ác tính, ung thư tế bào hắc tố, ung thư mắt, ung thư âm hộ, ung thư niệu quản, ung thư niệu đạo, ung thư không rõ nguyên phát, u lympho niêm mạc dạ dày, ung thư dạ dày, hạch ung thư dạ dày, u mô đệm đường tiêu hóa, Khối u Wilms, ung thư vú, ung thư mô liên kết, ung thư dương vật, ung thư vòm họng, ung thư nguyên bào nuôi thai kỳ, ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư mô liên kết tử cung, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư xương di căn, ung thư não di căn, ung thư trung thất, ung thư trực tràng, khối u carcinoid trực tràng, ung thư âm đạo, ung thư cột sống, u thần kinh tiền đình, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến nước bọt, ung thư mô liên kết Kaposi, bệnh Paget, ung thư amidan, ung thư tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến ở phổi, ung thư phổi, ung thư phổi tế bào vảy, ung thư da, ung thư hậu môn, ung thư cơ vân, ung thư thanh quản, ung thư màng phổi, và ung thư tuyến ức và tốt hơn là, ung thư này có thể là ung thư có đột biến trên một hoặc nhiều đột biến được chọn từ nhóm bao gồm EGFR, ALK, FAK, FLT3, JAK3, KIT và PLK4.

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế cao đối với đột biến EGFR, và do vậy, có thể được đưa vào thực phẩm chức năng hỗ trợ sức khỏe, như thực phẩm, đồ uống và các loại tương tự để làm chế phẩm thực phẩm chức năng hỗ trợ sức khỏe để ngăn ngừa hoặc làm giảm nhẹ bệnh ung thư, đặc biệt là bệnh ung thư có đột biến EGFR.

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được đưa vào thực phẩm ở dạng gốc hoặc có thể sử dụng cùng với các thực phẩm khác hoặc các thành phần thực phẩm và có thể được sử dụng một cách thích hợp theo các phương pháp thông thường. Lượng phối trộn của thành phần hoạt tính có thể được xác định một cách thích hợp phụ thuộc vào mục đích của việc sử dụng (để ngăn ngừa hoặc làm giảm nhẹ). Nói chung, lượng hợp chất trong các loại thực phẩm hỗ trợ cho sức khỏe có thể được đưa vào với tỉ lệ từ 0,1 đến 90 phần trọng lượng so với tổng trọng lượng của thực phẩm đó. Tuy nhiên, lượng này có thể ít hơn khoảng nêu trên trong trường hợp sử dụng trong thời gian dài để tăng cường sức khỏe và vệ sinh hoặc để điều hòa sức khỏe, và thành phần hoạt tính có thể được sử dụng với lượng lớn hơn khoảng nêu trên do không có vấn đề gì liên quan đến an toàn.

Hơn nữa, ngoài hợp chất nêu trên là thành phần thiết yếu, đồ uống chức năng hỗ trợ sức khỏe theo sáng chế có thể có thêm các thành phần khác với tỉ lệ được chỉ định, không bị giới hạn cụ thể. Đồ uống dinh dưỡng hỗ trợ sức khỏe theo sáng chế có thể có các chất tạo hương vị khác nhau hoặc các cacbohydrat tự nhiên và các chất tương tự làm các thành phần bổ sung, như có trong các đồ uống thông thường. Các ví dụ về các cacbohydrat tự nhiên là các loại đường thông thường như monosacarit, ví dụ glucoza, fructoza và các chất tương tự; disacarit, ví dụ maltoza, sucroza và các chất tương tự và polysacarit, ví dụ dextrin, xyclodextrin và các chất tương tự, và rượu đường, như xylitol, sorbitol, erythritol và các chất tương tự. Ngoài các chất nêu trên, các chất tạo hương vị như các chất tạo hương vị tự nhiên (thaumatin, chất chiết cỏ ngọt stevia (ví dụ, rebaudiosit A, glyxyrizin và các chất tương tự) và các chất tạo hương vị tổng hợp (sacarin, aspartam và các chất tương tự) có thể được sử dụng một cách hiệu quả. Tỉ lệ cacbohydrat tự nhiên thường vào khoảng từ 1 đến 20g trong 100g chế phẩm theo sáng chế, tốt hơn là khoảng từ 5 đến 12 g.

Hơn nữa, ngoài các chất nêu trên, đồ uống dinh dưỡng hỗ trợ sức khỏe theo sáng chế có thể chứa, các chất dinh dưỡng khác nhau, các vitamin, chất khoáng (chất điện giải), các chất tạo hương vị, như các chất tạo hương vị tổng hợp và các chất tạo hương vị tự nhiên và các chất tương tự, các chất tạo màu và các chất tăng cường (phô mai, sô cô la và các chất tương tự), axit pectic và muối của nó, axit alginic và muối của nó, các axit hữu cơ, chất keo làm đặc bảo vệ, chất điều chỉnh độ pH, chất làm ổn định, chất bảo quản, glycerin, rượu, chất cacbonat hóa được sử dụng trong các đồ uống được cacbonat hóa và các chất tương tự. Ngoài ra, đồ uống dinh dưỡng hỗ trợ sức khỏe theo sáng chế có thể chứa thịt quả tươi để điều chế nước quả tự nhiên và nước uống hoa quả và đồ uống rau củ quả.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp để ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, bao gồm bước cho đối tượng cần sử dụng sử dụng được phẩm hoặc chế phẩm thực phẩm chức năng hỗ trợ sức khỏe chứa hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm hoặc chế phẩm thực phẩm chức năng hỗ trợ sức khỏe chứa hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư.

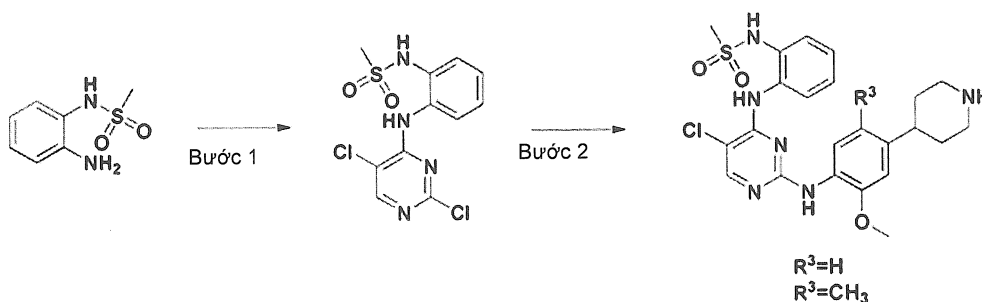
Các phương án thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết qua các Ví dụ và các Ví dụ thực hiện.

Tuy nhiên, các Ví dụ và các Ví dụ thực hiện dưới đây là để minh họa cho sáng chế, và nội dung của sáng chế không bị giới hạn bởi các Ví dụ và Ví dụ thực hiện này.

Các hợp chất của ví dụ 1 và 2 được điều chế theo Sơ đồ phản ứng ví dụ 1 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 1]



Trong đó, $\text{R}^3=\text{H}$ là hợp chất của ví dụ 1, và $\text{R}^3=\text{CH}_3$ là hợp chất của ví dụ 2.

<Ví dụ 1> Điều chế N-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid

Bước 1: Điều chế N-(2-((2, 5-diclopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid

N-(2-aminophenyl)metansulfonamid (18,6 mg, 0,1 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (14 μL , 0,12 mmol) và DIPEA (diisopropyl etyl amin, 38 μL , 0,22 mmol) được trộn với rượu isopropyl (1 mL). Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C . Hỗn hợp nêu trên được cô trong áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh nhồi silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:1) để thu được N-(2-((2,5-diclopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid (15 mg, chất rắn màu trắng) với hiệu suất 42%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (br s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,46-7,37 (m, 2 H), 7,31-7,29 (m, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 3,08 (s, 3 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 332,0, theo thực tế 333,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 2:

Điều chế N-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid

n-butanol (1mL) của N-(2-((2,5-diclopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid (5,0 mg, 0,015 mmol) và tert-butyl 4-(4-amino-3-metoxyphenyl)piperidin-1-cacboxylat (5,0 mg, 0,016 mmol) được cho vào dung dịch dioxan (0,15mL, 0,012mmol) của HCl 0,08N. Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C . Hỗn hợp nêu trên được cô trong áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được N-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)

pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (2,2 mg, chất rắn màu trắng) với hiệu suất 30%.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,63-7,60 (m, 1 H), 7,54-7,52 (m, 1 H), 7,41-7,36 (m, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 6,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,53 (d, $J = 12,6$ Hz, 2 H), 3,18-3,13 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,93-2,88 (m, 1 H), 2,11-2,08 (m, 2 H), 1,95-1,88 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ 502,2, theo thực tế 503,2 ($\text{M} + \text{H}^+$)

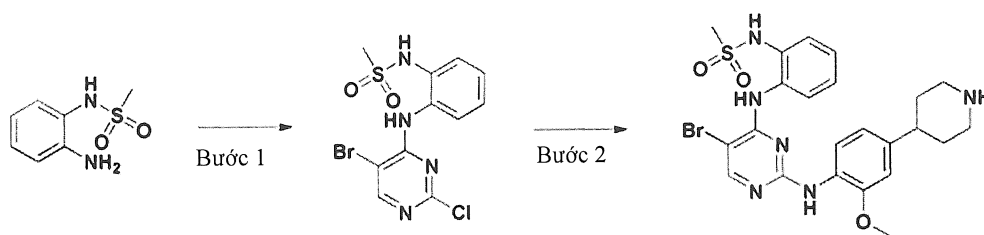
<Ví dụ 2> Điều chế N-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-5-metyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Ví dụ 1 nêu trên để thu được N-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-5-metyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (28 mg, 30%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,57 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1 H), 7,43 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1 H), 7,36 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,55 (d, $J = 12,6$ Hz, 2 H), 3,27-3,14 (m, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,00-1,97 (m, 4 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ 516,2, theo thực tế 516,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 3 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 2 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 2]



<Ví dụ 3> Điều chế N-(2-((5-bromo-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: Điều chế N-(2-((5-bromo-2-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 1 nêu trên để thu được N-(2-((5-bromo-2-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (25 mg, 30%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1 H), 8,03 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1 H), 7,46-7,38 (m, 2 H), 7,31-7,26 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 3,08 (s, 3 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4\text{O}_2\text{S}$ 375,9, theo thực tế 376,9 ($\text{M} + \text{H}^+$)

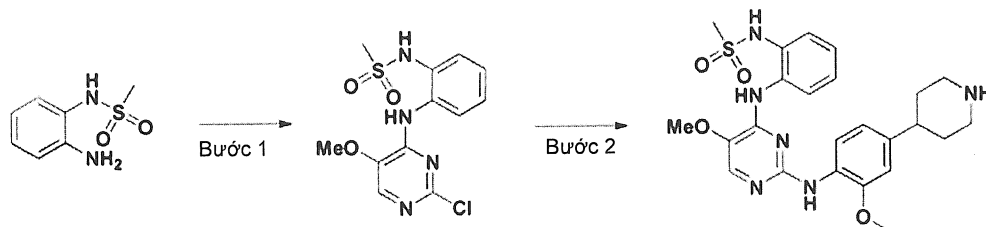
Bước 2: Điều chế N-(2-((5-bromo-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được N-(2-((5-bromo-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (13 mg, 37%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,42 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1 H), 7,33-7,21 (m, 3 H), 6,85 (s, 1 H), 6,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,43 (d, $J = 12,7$ Hz, 2 H), 3,08-3,01 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,83-2,77 (m, 1 H), 1,99-1,80 (m, 4 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrN}_6\text{O}_3\text{S}$ 546,1, theo thực tế 546,7 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 4 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 3 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 3]



<Ví dụ 4> Điều chế N-(2-((5-metoxi-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: Điều chế N-(2-((2-clo-5-metoxypyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 1 nêu trên để thu được N-(2-((2-clo-5-metoxypyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (6 mg, 8%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98-7,95 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,45 (dd, $J = 7,9, 0,8$ Hz, 1 H), 7,38 (td, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ 328,0, theo thực tế 328,9 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 2: Điều chế N-(2-((5-metoxi-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

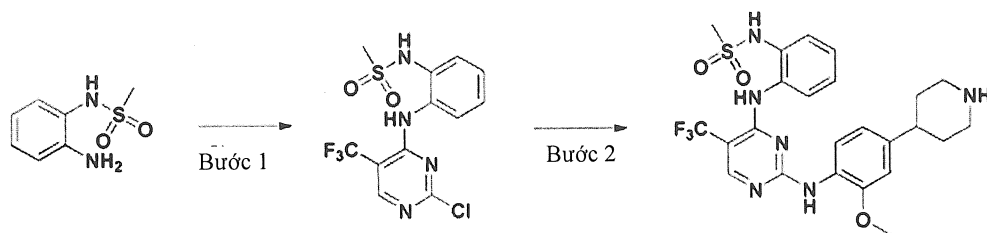
amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được N-(2-((5-metoxi-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (5,5 mg, 58%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,84 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,51-7,45 (m, 2 H), 7,39-7,34 (m, 2 H), 6,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 6,78 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,55-3,51 (m, 2 H), 3,20-3,11 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,94-2,90 (m, 1 H), 2,21-1,90 (m, 4 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 498,2, theo thực tế 498,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 5 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 4 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 4]



<Ví dụ 5> Điều chế

N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-yl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: Điều chế N-(2-((2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 1 nêu trên để thu được N-(2-((2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (199 mg, 18%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (s, 1 H), 8,23 (br s, 1 H), 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,46-7,28 (m, 3 H), 6,27 (br s, 1 H), 3,05 (s, 3 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 366,0, theo thực tế 366,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 2: Điều chế N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

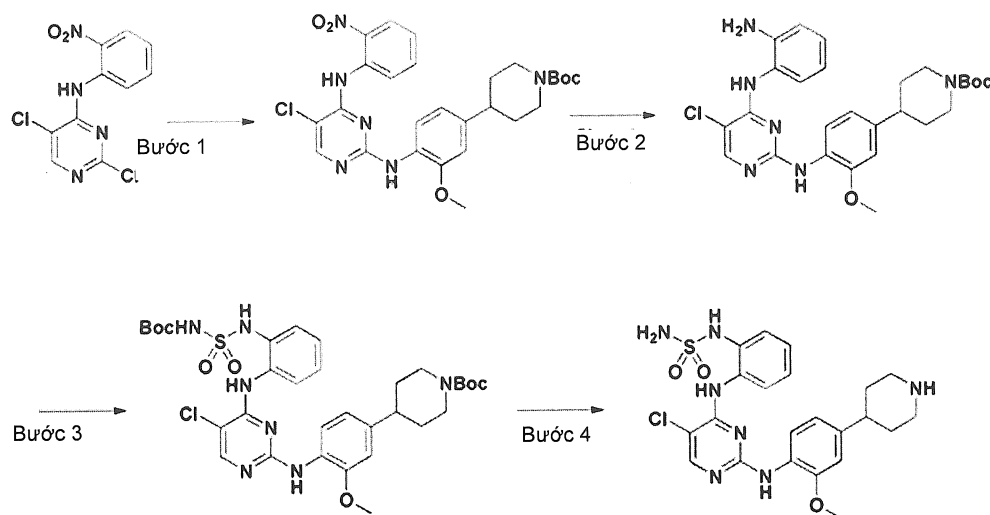
Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được

N-((2-((2-methoxy-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (15 mg, 31%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1 H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1 H), 7,42-7,29 (m, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 6,60 (br s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,49 (dd, $J = 10,2, 3,3$ Hz, 2 H), 3,11 (td, $J = 12,9, 3,3$ Hz, 2 H), 2,89-2,85 (m, 4 H), 2,04-1,81 (m, 4 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 536,2, theo thực tế 536,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 6 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 5 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 5]



<Ví dụ 6> Điều chế

4-(4-((5-clo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphephenyl)piperidin

Bước 1: Điều chế tert-butyl 4-(4-((5-clo-4-((2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphephenyl)piperidin-1-cacboxylat

n-butanol (10 mL) của 2,5-diclo-N-(2-nitrophenyl)pyrimidin-4-amin (1,0g, 3,5 mmol) và tert-butyl 4-(4-amino-3-metoxyphephenyl)piperidin-1-cacboxylat (1,1g, 3,5 mmol) được bổ sung dung dịch 1,4-dioxan (0,7mL, 2,8mmol) của HCl 4N. Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C . Chất phản ứng nêu trên được cô trong áp suất giảm. Dung dịch cạn được cô trong áp suất giảm được bổ sung CH_2Cl_2 (10 mL) và di-tert-butyl dicacbonat (1,2g, 5,3mmol) và Et_3N (0,98mL, 7,0 mmol) được cho vào ở 0°C và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp

nêu trên được pha loãng trong metylen clorua (200 mL), được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước (100 mL), và sau đó, được rửa bằng nước (100 mL). Lớp hữu cơ nêu trên được làm khô trên khan MgSO_4 và được cô trong chân không để thu được tert-butyl-4-(4-((5-clo-4-((2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin-1-cacboxylat (1,0 g) với hiệu suất 57%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,61 (s, 1 H), 8,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,29 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,67-7,61 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,22-7,17 (m, 1 H), 6,81-6,77 (m, 2 H), 4,31-4,25 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,83 (t, $J = 12,2$ Hz, 2 H), 2,65 (dt, $J = 12,1, 3,4$ Hz, 1 H), 1,88-1,84 (m, 2 H), 1,72-7,62 (m, 2 H), 1,51 (s, 9 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_5$ 554,2, theo thực tế 555,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 2: Điều chế tert-butyl 4-(4-((4-((2-aminophenyl)amino)-5-clopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin-1-cacboxylat

Tert-butyl 4-(4-((5-clo-4-((2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin-1-cacboxylat (1,4 g, 2,4 mmol) thu được trong Bước 1 nêu trên, bột sắt (0,68 g, 12 mmol) và NH_4Cl (0,65g, 12mmol) được cho vào THF/ H_2O (1:1, 24 mL). Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 60°C . Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng ở trên được lọc qua xe-lit và được cô trong chân không. Cặn nêu trên được rửa bằng nước và được lọc để thu được tert-butyl-4-(4-((4-((2-aminophenyl)amino)-5-clopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin-1-cacboxylat (0,50 g) với hiệu suất 53% không có quy trình tinh chế riêng.

LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_3$ 524,2, theo thực tế 525,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 3: Điều chế tert-butyl 4-(4-((4-((2-((N-(tert-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)phenyl)amino)-5-clopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin-1-cacboxylat

Dung dịch metylen clorua khan (1mL) của closulfonyl isoxyanat (8,7 μL , 0,1 mmol) được bổ sung từng giọt metylen clorua khan (1 mL) của t-butanol (9,5uL, 0,1 mmol) ở 0°C . Hỗn hợp nêu trên được khuấy trong 30 phút ở 0°C và Et_3N (16 uL, 0,11 mmol) được cho vào và khuấy trong 30 phút ở 0°C . Dung dịch phản ứng nêu trên

được cho từ từ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch metylen clorua (1 mL) của tert-butyl 4-(4-((4-((2-aminophenyl)amino)-5-clopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin-1-cacboxylat (26 mg, 0,05 mmol) thu được trong Bước 2 nêu trên. Hỗn hợp nêu trên được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp phản ứng ở trên được pha loãng trong metylen clorua (20 mL) và rửa bằng nước (10 mL). Lớp hữu cơ nêu trên được làm khô trên khan MgSO₄ và được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh nhờ silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:1) để thu được tert-butyl 4-(4-((4-((2-((N-(tert-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)phenyl)amino)-5-clopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin-1-cacboxylat (17 mg, chất rắn màu trắng) với hiệu suất 49%.

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,13 (s, 1 H), 7,97-7,92 (m, 1 H), 7,89-7,85 (m, 1 H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,26-7,13 (m, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,86-2,72 (m, 2 H), 2,68-2,58 (m, 1 H), 1,74 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 1,57-1,46 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,39 (s, 9 H); LC-MS theo tính toán cho C₃₂H₄₂ClN₇O₇S 703,3, theo thực tế 704,8 (M + H⁺)

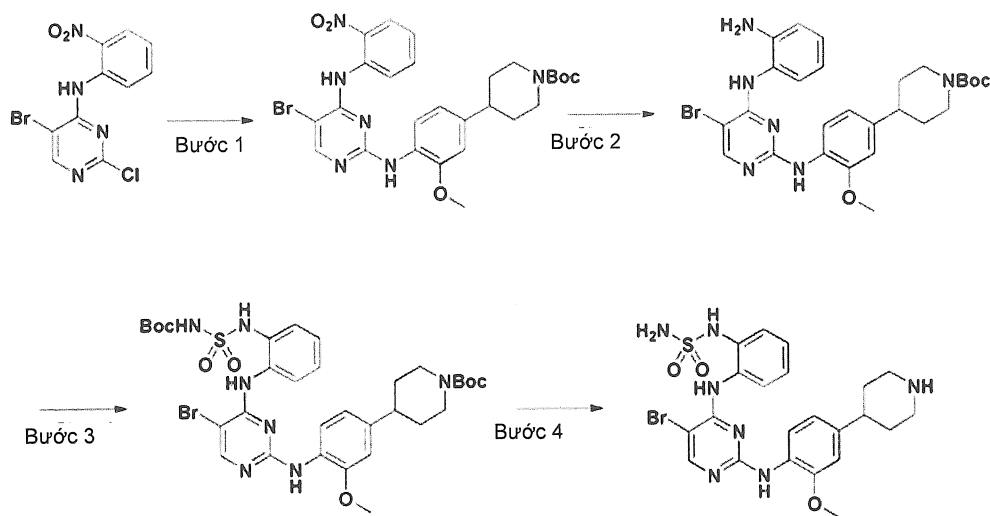
Bước 4: Điều chế 4-(4-((5-clo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin

CH₂Cl₂/axit triflo axetic (1:1, 1 mL) của tert-butyl 4-(4-((4-((2-((N-(tert-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)phenyl)amino)-5-clopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin-1-cacboxylat (4 mg, 0,006 mmol) thu được trong Bước 3 nêu trên được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp phản ứng ở trên được bổ sung 1,4-dioxan (10 µL) của HCl 4N. Hỗn hợp phản ứng ở trên được cô trong chân không để thu được 4-(4-((5-clo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin (4,2 mg, chất rắn màu trắng) theo hiệu suất định lượng.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,39-7,27 (m, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,53 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 3,16 (t, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,94 (m, 1 H), 2,12 (m, 2 H), 2,02-1,91 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán cho C₂₂H₂₆ClN₇O₃S 503,2, theo thực tế 503,8 (M + H⁺)

Hợp chất của ví dụ 7 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 6 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 6]



<Ví dụ 7> Điều chế 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperidin

Bước 1: Điều chế tert-butyl 4-(4-((5-bromo-4-((2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperidin-1-cacboxylat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 6 nêu trên để thu được tert-butyl-4-(4-((5-bromo-4-((2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl) piperidin-1-cacboxylat (68 mg, 58%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,52 (s, 1 H), 8,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,26 (dd, $J = 8,4, 1,0$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,78-6,76 (m, 2 H), 4,27 (d, $J = 11,2$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 2,82 (t, $J = 12,3$ Hz, 2 H), 2,68-2,60 (m, 1 H), 1,85 (d, $J = 12,3$ Hz, 2 H), 1,71-1,57 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{BrN}_6\text{O}_5$ 598,2, theo thực tế 599,7 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 2: Điều chế tert-butyl 4-(4-((4-((2-aminophenyl)amino)-5-bromopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperidin-1-cacboxylat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 6 nêu trên để thu được tert-butyl-4-(4-((4-((2-aminophenyl)amino)-5-bromopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperidin-1-cacboxylat (60 mg, 94%).

LC-MS theo tính toán cho $C_{27}H_{33}BrN_6O_3$ là 568,2, theo thực tế 569,8 ($M + H^+$)

Bước 3: Điều chế tert-butyl 4-(4-((5-bromo-4-((2-((N-(tert-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperidin-1-carboxylat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 3 của ví dụ 6 nêu trên để thu được tert-butyl-4-(4-((5-bromo-4-((2-((N-(tert-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperidin-1-carboxylat (30 mg, 70%).

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1 H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,27 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,22 (d, $J = 13,0$ Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 2,89-2,86 (m, 2 H), 2,70-2,65 (m, 1 H), 1,81 (d, $J = 12,3$ Hz, 2 H), 1,63-1,57 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,49 (s, 9 H); LC-MS theo tính toán cho $C_{32}H_{42}BrN_7O_7S$ 747,2, theo thực tế 749,6 ($M + H^+$)

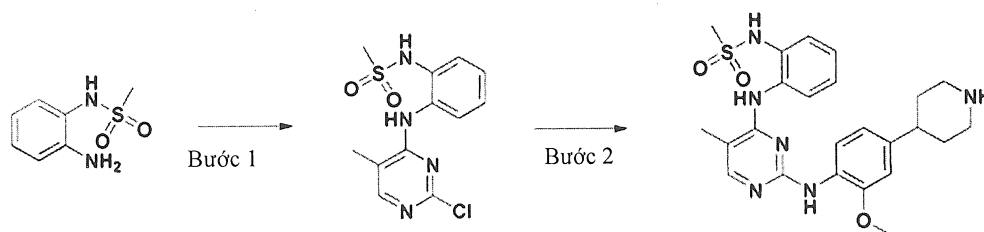
Bước 4: Điều chế 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperidin

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 4 của ví dụ 6 nêu trên để thu được 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metox yphenyl)piperidin (24 mg, hiệu suất định lượng).

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1 H), 7,85-7,83 (m, 1 H), 7,53-7,27 (m, 5 H), 6,99 (s, 1 H), 6,80-6,78 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,54 (d, $J = 12,3$ Hz, 2 H), 3,21-3,12 (m, 2 H), 2,99-2,90 (m, 1 H), 2,10 (d, $J = 13,4$ Hz, 2 H), 2,02-1,87 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán cho $C_{22}H_{26}BrN_7O_3S$ 547,1, theo thực tế 547,7 ($M + H^+$)

Hợp chất của ví dụ 8 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 7 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 7]



<Ví dụ 8> Điều chế N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino))-5-metylpyrimidin-4-ylamino)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: Điều chế N-(2-((2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 1 nêu trên để thu được N-(2-((2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit với hiệu suất 26%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,37 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,21 (sd, $J = 0,9$ Hz, 1 H), 7,64-7,60 (m, 1 H), 7,49-7,45 (m, 1 H), 7,32-7,24 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,17 (sd, $J = 0,9$ Hz, 1 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ 312,0, theo thực tế 312,9 ($\text{M} + \text{H}^+$)

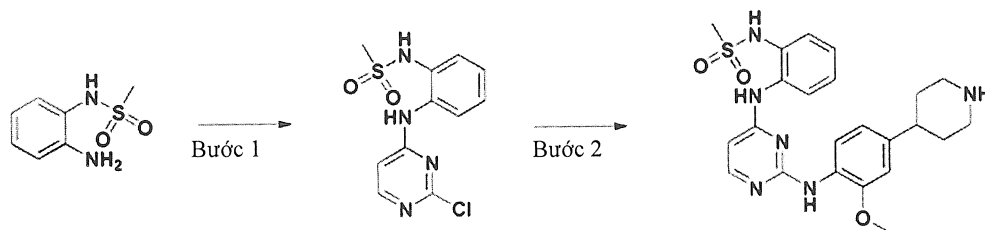
Bước 2: Điều chế N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino))-5-metylpyrimidin-4-ylamino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino))-5-metylpyrimidin-4-ylamino)phenyl)metansulfonamit với hiệu suất 65%.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9,54 (br s, 1 H), 9,49 (br s, 1 H), 9,26 (sd, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 8,75 (br s, 1 H), 8,58 (br s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,54 (dd, $J = 8,4, 3,3$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J = 8,4, 3,0$ Hz, 1 H), 7,41-7,35 (m, 1 H), 7,32-7,23 (m, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,52 (sd, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,38 (d, $J = 12,6$ Hz, 2 H), 3,05-2,76 (m, 6 H), 2,18 (s, 3 H), 1,92-1,75 (m, 4 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 482,2, theo thực tế 483,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 9 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 8 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 8]



<Ví dụ 9>

Điều chế N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: Điều chế N-(2-((2-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 1 nêu trên để thu được N-(2-((2-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (chất rắn màu trắng) với hiệu suất 47%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,28 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,56-7,44 (m, 2 H), 7,29-7,23 (m, 2 H), 6,67 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 2,97 (s, 3 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ 298,0, theo thực tế 298,9 ($\text{M} + \text{H}^+$)

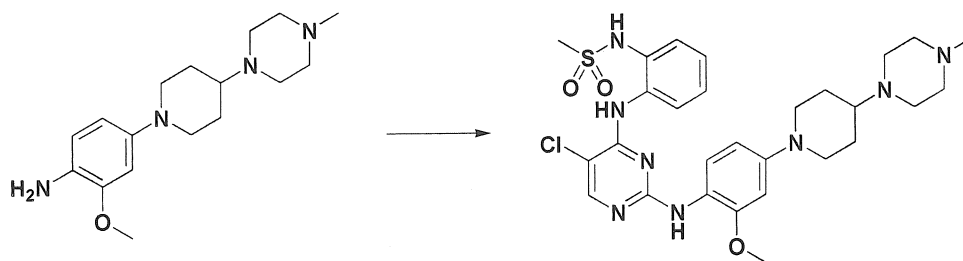
Bước 2: Điều chế N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit với hiệu suất 65%.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 10,27 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,78 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,54-7,46 (m, 3 H), 7,36-7,21 (m, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 6,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,47 (br s, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,39 (d, $J = 12,6$ Hz, 2 H), 3,06-2,95 (m, 5 H), 2,87-2,79 (m, 1 H), 1,95-1,78 (m, 4 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 468,2, theo thực tế 469,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 10 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 9 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 9]



<Ví dụ 10> Điều chế N-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

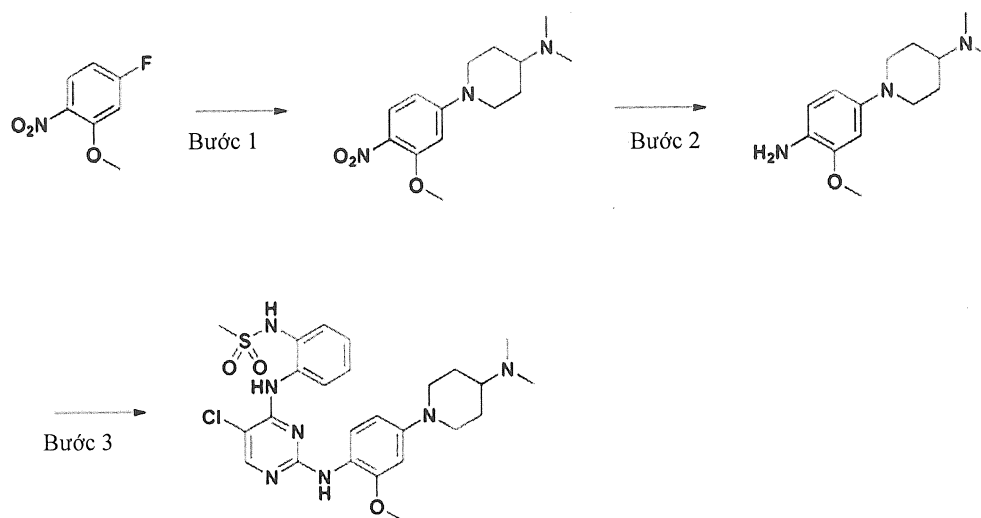
Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)pipezidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (51.3 mg, 57%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1 H), 7,74 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 7,4, 2,1$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,43 (td, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 1 H), 7,36 (td, $J = 7,5, 1,9$ Hz, 1 H), 6,92 (sd, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,67 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,82 (d, $J = 12,4$ Hz, 2 H), 3,43 (br s, 4 H), 3,24-3,04 (m, 7 H), 2,96 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,19 (d, $J = 12,7, 2$ H), 1,99-1,86 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 600,2, theo thực tế 601,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 11 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 10 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 10]



<Ví dụ 11> Điều chế N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimetylamin)pipezidin-1-yl)-2-metoxýphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: Điều chế 1-(3-metoxý-4-nitrophényl)-N,N-dimetylpipezidin-4-amin

Ổng phản ứng chứa DMF (30 mL) của hỗn hợp 4-flo-2-metoxý-1-nitrobenzen (5,00 g, 29,22 mmol), N,N-dimetylpipezidin-4-amin (6,53 g, 35,06 mmol) và K_2CO_3 (6,06g, 43,83 mmol) được đóng kín bằng nắp lót bằng Teflon, và hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy trong 2 giờ ở 90°C . Hỗn hợp nêu trên được cô trong áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng ở trên được pha loãng trong etyl axetat (300mL), rửa bằng nước (100 mL), và sau đó được rửa bằng nước muối (100 mL). Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh nhờ silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) để thu được 1-(3-metoxý-4-nitrophényl)-N,N-dimetylpipezidin-4-amin (9,73 g, chất rắn màu vàng

nhật) với hiệu suất 99%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 6,42 (dd, $J = 9,4, 2,6$ Hz, 1 H), 6,31 (sd, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,92 (d, $J = 13,0$ Hz, 2 H), 2,97 (td, $J = 12,3, 2,8$ Hz, 2 H), 2,43-2,33 9 (m, 1 H), 2,30 (s, 6 H), 1,95 (d, $J = 13,0$ Hz, 2 H), 1,58 (qd, $J = 11,9, 4,0$ Hz, 2 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 279,2, theo thực tế 280,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 2: Điều chế 1-(4-amino-3-metoxypheyl)-*N,N*-dimethylpiperidin-4-amin

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 6 nêu trên để thu được 1-(4-amino-3-metoxypheyl)-*N,N*-dimethylpiperidin-4-amin (8,50mg, 96%).

LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$ 249.2, theo thực tế 250.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

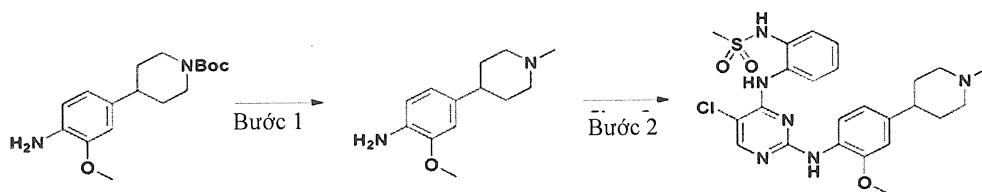
Bước 3: Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-metoxypheyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-metoxypheyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (46,7 mg, 57%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1 H), 7,42-7,32 (m, 2 H), 7,25 (d, $J = 8,7$, 1 H), 6,70 (sd, , $J = 2,5$ Hz 1 H), 6,50 (d, , $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 12,8$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,44-3,34 (m, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 2,92-2,82 (m, 8 H), 2,25 (d, $J = 12,1$ Hz , 1 H), 1,93-1,79 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 545,2, theo thực tế 546,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 12 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 11 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 11]



<Ví dụ 12> Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(1-metylpipeidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: Điều chế 2-metoxi-4-(1-metylpipeidin-4-yl)anilin

Hỗn dịch tetrahydrofuran (18 mL) của liti tetrahydroaluminat (619,3mg, 16,3

mmol) được bổ sung tetrahydrofuran (18 mL) của *tert*-butyl 4-(4-amino-3-metoxypheyl)piperidin-1-cacboxylat (500mg, 1,63 mmol) ở 0°C. Ống phản ứng nêu trên được đóng kín bằng nắp lót bằng Teflon, và hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy trong 6 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng ở trên được làm lạnh, Na₂SO₄10H₂O (3 g) được cho vào từ từ, và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp nêu trên được lọc và rửa bằng diclometan. Lọc hữu cơ nêu trên được làm khô trên MgSO₄ khan và được cô trong chân không để thu được 2-metoxi-4-(1-metylpipeidin-4-yl)anilin (319,4 mg, chất rắn màu nâu) với hiệu suất 89%.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 6,68-6,64 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 2,98-2,92 (m, 2 H), 2,43-2,34 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,07-1,98 (m, 2 H), 1,82-1,77 (m, 4 H); LC-MS theo tính toán cho C₁₃H₂₀N₂O 220,2; theo thực tế 221,1 (M + H⁺)

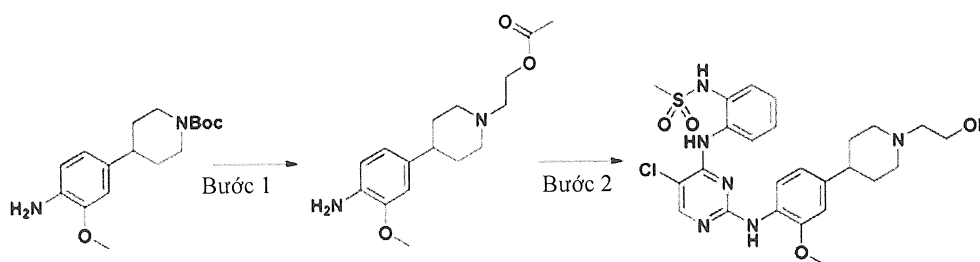
Bước 2: Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(1-metylpipeidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(1-metylpipeidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (55,1 mg, 71%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 7,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,41-7,31 (m, 2 H), 6,92 (sd, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,63 (d, *J* = 12,2 Hz 1 H), 3,15 (td, *J* = 12,1, 3,1 Hz, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,89-2,82 (m, 1 H), 2,11 (d, *J* = 14,2 Hz, 2 H), 2,03-1,89 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán cho C₂₄H₂₉ClN₆O₃S 516,2; theo thực tế 516,9 (M + H⁺)

Hợp chất của ví dụ 13 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 12 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 12]



<Ví dụ 13> Điều chế

N-(2-((5-clo-2-((4-(1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl)-2-metoxyphe-nyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: Điều chế 2-(4-(4-amino-3-metoxyphe-nyl)piperidin-1-yl)etyl axetat

CH₂Cl₂/axit triflo axetic (1:1, 1mL) của tert-butyl 4-(4-amino-3-metoxyphe-nyl)piperidin-1-cacboxylat 30 (300mg, 0,98 mmol) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ xung quanh. Chất phản ứng nêu trên được cô trong áp suất giảm. Dung dịch axetonitril (10 mL) của cặn nêu trên được bổ sung 2-bromoetyl axetat (140 µL, 1,22 mmol) và kali cacbonat (1,00 g, 7,83 mmol) trong 4 giờ ở 95°C. Hỗn hợp nêu trên được cô trong áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng ở trên được pha loãng trong etyl axetat (100 mL) và rửa bằng nước (50 mL). Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh nhờ silica gel (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) để thu được 2-(4-(4-amino-3-metoxyphe-nyl)piperidin-1-yl)etyl axetat (125,8 mg; dầu màu vàng nhạt) với hiệu suất 44%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,66 (m, 3 H), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,68 (br s, 2 H), 3,04 (dt, *J* = 11,3, 2,8 Hz, 2 H), 2,67 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 2,40 (tt, *J* = 10,3, 5,1 Hz, 1 H), 2,20-2,10 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 1,84-1,75 (m, 4 H); LC-MS theo tính toán C₁₆H₂₄N₂O₃ là 292,2; theo thực tế 293,0 (M + H⁺)

Bước 2: Điều chế

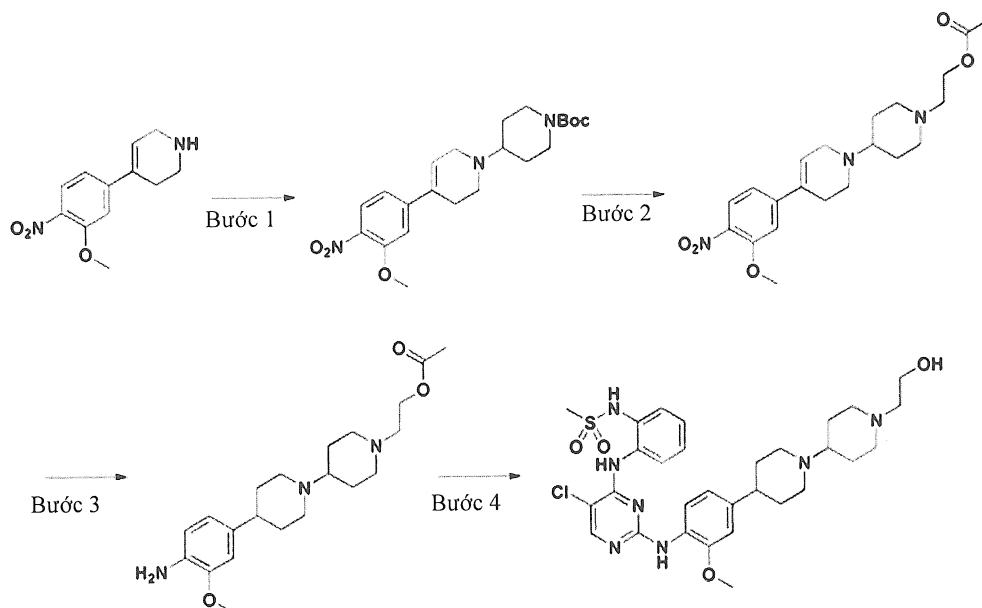
N-(2-((5-clo-2-((4-(1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl)-2-metoxyphe-nyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((4-(1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl)-2-metoxyphe-nyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (74 mg, 61%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,54-7,49 (m, 2 H), 7,42-7,31 (m, 2 H), 6,93 (sd, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 3,94-3,91 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,74 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 3,30-3,28 (m, 2 H), 3,16 (td, *J* = 12,6, 3,6 Hz, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,92-2,86 (m, 1 H), 2,14-1,97 (m, 4 H); LC-MS theo tính toán C₂₅H₃₁ClN₆O₄S 546,2, theo thực tế 547,4 (M + H⁺)

Hợp chất của ví dụ 14 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 13 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 13]



<Ví dụ 14> Điều chế

***N*-(2-((5-chloro-2-((4-(1'-(2-hydroxyethyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-methoxyphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid**

Bước 1: Điều chế *tert*-butyl 4-(4-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)piperidin-1-carboxylat

4-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (1,29 g, 5,51 mmol), 1-boc-4-piperidon (2,19 g, 11,01 mmol), dung dịch diclometan 1M (170 μ L, 17,62 mmol) của axit axetic và 1,2-dicloetan (20 mL) của trietylamin (730 μ L, 5,23 mmol) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ xung quanh, và sau đó, natri triaxetoxylborohydrua (1,75 g, 8,26 mmol) được cho vào. Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy qua đêm ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp nêu trên được pha loãng bằng metylen clorua (200 mL), được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước (100 mL), và sau đó, rửa bằng nước (100 mL). Lớp hữu cơ nêu trên được làm khô trên khan MgSO_4 và được cô trong chân không, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh nhờ silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) để thu được *tert*-butyl 4-(4-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)piperidin-1-carboxylat (1,11 g, chất rắn màu nâu nhạt) với hiệu suất 50%.

LC-MS theo tính toán $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ 417,2, theo thực tế 418,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 2: Điều chế 2-(4-(4-(4-amino-3-metoxypheyl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)piperidin-1-yl)etyl axetat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 13 nêu trên để thu được 2-(4-(4-(4-amino-3-metoxypheyl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)piperidin-1-yl)etyl axetat (536,6 mg, 50%).

LC-MS theo tính toán $C_{21}H_{29}N_3O_5$, 403.2, theo thực tế 404.1 ($M + H^+$)

Bước 3: Điều chế 2-(4-(4-amino-3-metoxypheyl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)etyl axetat

Metanol (10mL) của 2-(4-(4-(4-amino-3-metoxypheyl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)piperidin-1-yl)etyl axetat (536,6 mg, 1,33 mmol) được bổ sung 10% Pd/C (paladi trên than hoạt tính, 141,5 mg, 1,33 mmol). Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy qua đêm ở môi trường khí. Chất lọc được lọc qua xe-lit được cô trong áp suất giảm để thu được 2-(4-(4-amino-3-metoxypheyl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)etyl axetat (399,9 mg, dạng gồm màu nâu) với hiệu suất 80% không có quy trình tinh chế riêng.

LC-MS theo tính toán $C_{21}H_{33}N_3O_3$ 375.3, theo thực tế 376,2 ($M + H^+$)

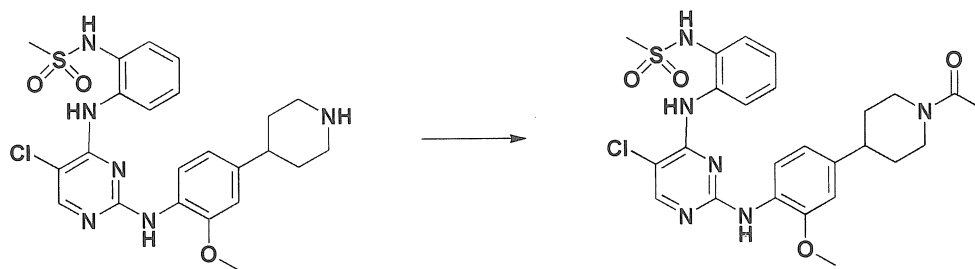
Bước 4: Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((4-(1'-(2-hydroxyetyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxypheyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((4-(1'-(2-hydroxyetyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxypheyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (3,4 mg, 4%).

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,43-7,32 (m, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,93-3,84 (m, 7 H), 3,72 (d, $J = 11,7$ Hz, 2 H), 3,62-3,54 (m, 1 H), 3,24-3,13 (m, 4 H), 2,94-2,86 (m, 4 H), 2,48 (d, $J = 13,0$ Hz, 2 H), 2,22-2,06 (m, 7 H); LC-MS theo tính toán $C_{30}H_{40}ClN_7O_4S$ 629,3, theo thực tế 630,0 ($M + H^+$)

Hợp chất của ví dụ 15 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 14 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 14]



<Ví dụ 15> Điều chế

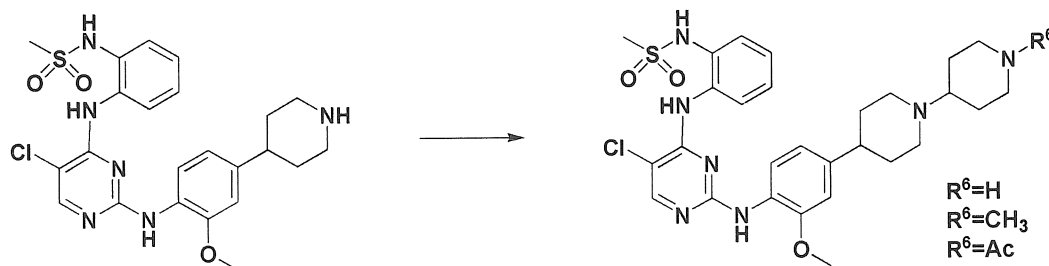
N-(2-((2-((4-(1-axetylpiiperidin-4-yl)-2-metoxyphephenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid

Dung dịch diclometan (2mL) của *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxyphephenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid (40mg, 0,07mmol) được bổ sung trietylamin (20μL, 0,14mmol) và axetic anhydrit (10μL, 0,07mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp nêu trên được cô trong áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được *N*-(2-((2-((4-(1-axetylpiiperidin-4-yl)-2-metoxyphephenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid (12,7 mg, chất rắn màu trắng) với hiệu suất 34%.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,51 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1 H), 7,43-7,32 (m, 3 H), 6,94 (s, 1 H), 6,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 4,68 (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 4,05 (d, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,24 (t, $J = 12,1$ Hz, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,87-2,66 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,88 (t, $J = 13,7$ Hz, 2 H), 1,76-1,51 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ 544,2, theo thực tế 545,0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Các hợp chất của các ví dụ từ 16 đến 18 được điều chế theo Sơ đồ phản ứng ví dụ 15 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 15]



Trong đó, $R^6=H$ là hợp chất của ví dụ 16, $R^6=CH_3$ là hợp chất của ví dụ 17, và $R^6=Ac$ là hợp chất của ví dụ 18.

<Ví dụ 16> Điều chế *N*-(2-((2-((4-([1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxy-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (24,4mg, 0,04mmol), 1-boc-4-piperidon(16,9mg, 0,08 mmol), dung dịch diclometan 1M (120 μ L, 0,12mmol) của axit axetic và 1,2-dicloetan (1mL) của triethylamin (10 μ L, 0,04mmol) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ xung quanh, và sau đó natri triaxetoxymorhydrua (12,7 mg, 0,06mmol) được cho vào. Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy qua đêm ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp nêu trên được cô trong áp suất giảm, CH_2Cl_2 /axit triflo axetic (1:1, 1 mL) được cho vào, và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp phản ứng ở trên được cô trong chân không, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được *N*-(2-((2-((4-([1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (9,4 mg, chất rắn màu đỏ) với hiệu suất 51%.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1 H), 7,78-7,74 (m, 1 H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,12 (sd, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 6,99 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1 H), 4,39 (d, $J = 13,4$ Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,89-3,78 (m, 1 H), 3,74-3,58 (m, 1 H), 3,52 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,21 (t, $J = 13,0$ Hz, 2 H), 3,10 (t, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,03 (s, 3 H), 2,23 (d, $J = 13,5$ Hz, 2 H), 2,08-1,97 (m, 4H), 1,84-1,71 (m, 2H); LC-MS theo tính toán $C_{28}H_{36}ClN_7O_3S$ 585,2, theo thực tế 586,0 ($M + H^+$)

<Ví dụ 17> Điều chế

***N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxy-4-(1'-metyl-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit**

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 16 nêu trên để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxy-4-(1'-metyl-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (73,3 mg, 88%).

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1 H), 7,72 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,40 (td, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1 H),

7,34 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1 H), 6,94 (sd, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,72 (d, $J = 11,9$ Hz, 4 H), 3,66-3,53 (m, 1 H), 3,27-3,09 (m, 4 H), 2,94 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,91-2,84 (m, 1 H), 2,47 (d, $J = 13,4$ Hz, 2 H), 2,24-2,06 (m, 6 H); LC-MS theo tính toán $C_{29}H_{38}ClN_7O_3S$ 599,2, theo thực tế 600,0 ($M + H^+$)

<Ví dụ 18> Điều chế

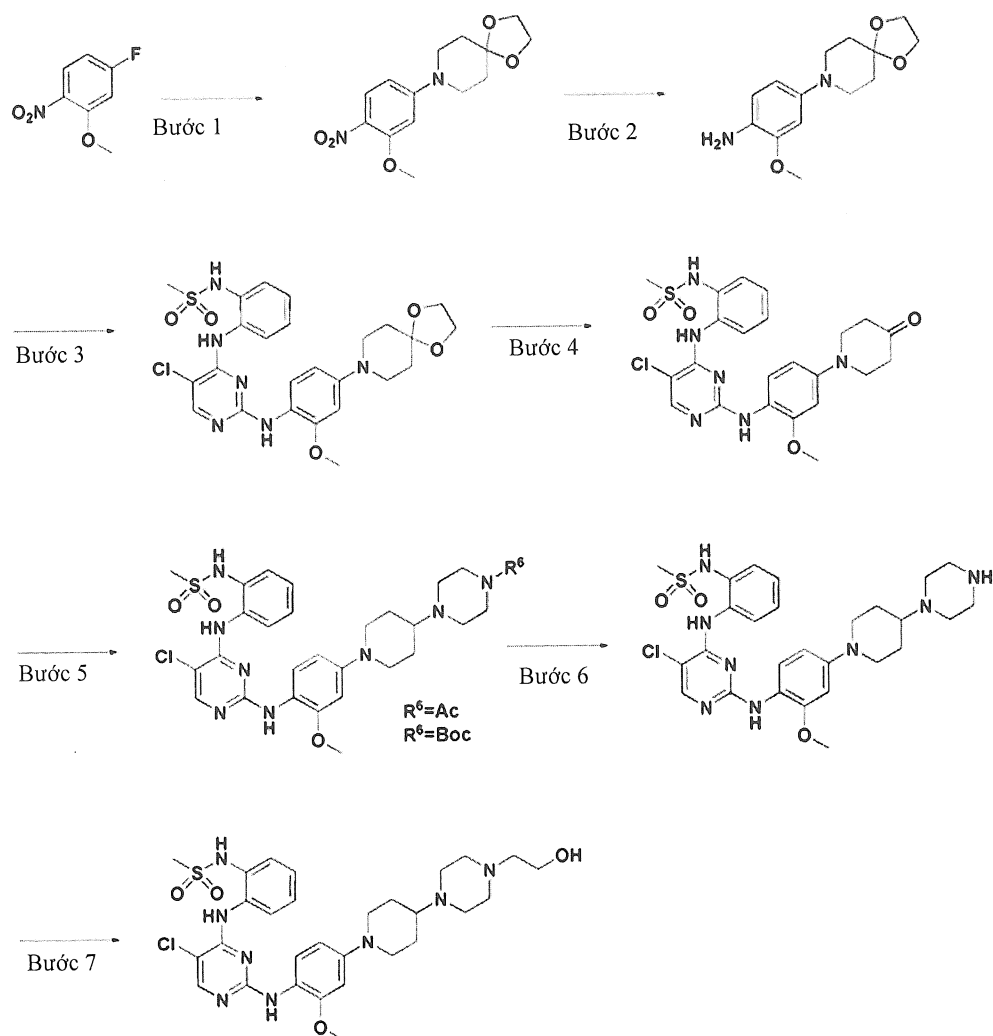
***N*-(2-((2-((4-(1'-axetyl-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit**

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 16 nêu trên để thu được *N*-(2-((2-((4-(1'-axetyl-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (40,2 mg, 46%).

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1 H), 7,75 (dd, $J = 7,2, 2,3$ Hz, 1 H), 7,55-7,50 (m, 2 H), 7,41-7,32 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,68 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 4,74 (d, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 4,13 (d, $J = 13,9$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,67 (d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 3,57-3,49 (m, 1 H), 3,21 (t, $J = 12,9$ Hz, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,92-2,85 (m, 1 H), 2,68 (t, $J = 12,7$ Hz, 1 H), 2,24-2,17 (m, 7 H), 2,08-1,92 (m, 2 H), 1,85-1,61 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán $C_{30}H_{38}ClN_7O_4S$ 627,2, theo thực tế 628,0 ($M + H^+$)

Các hợp chất của các ví dụ từ 19 đến 22 được điều chế theo Sơ đồ phản ứng ví dụ 16 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 16]



Trong đó, trong hợp chất được tạo ra sau khi thực hiện Bước 5, R⁶=Ac là hợp chất của ví dụ 19 và R⁶=Boc là hợp chất của ví dụ 20 và hợp chất được tạo ra sau khi thực hiện Bước 6 là hợp chất của ví dụ 21 và hợp chất được tạo ra sau khi thực hiện Bước 7 là hợp chất của ví dụ 22.

<Ví dụ 19> Điều chế

***N*-(2-((2-((4-(4-(4-axetylpiiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxyphehyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit**

Bước 1: Điều chế 8-(3-metoxý-4-nitrophenyl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan

Trong khi DMF (75 mL) của 4-flo-2-metoxý-1-nitrobenzen (5 g, 29,21mmol) được khuấy ở nhiệt độ xung quanh, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan (5,0g, 35,0mmol) và kali cacbonat (8,0g, 58,0mmol) được cho vào. Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy qua đêm ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp phản ứng ở trên được tời bằng nước

lạnh và khuấy trong 15 phút. Chất rắn kết tủa được lọc và sấy khô để thu được 8-(3-metoxi-4-nitrophenyl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan (8,0g, 94%) ở dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 6,45 (dd, $J = 9,4, 2,6$ Hz, 1 H), 6,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 4 H), 3,96 (s, 3 H), 3,72-3,46 (m, 4 H), 2,24-1,72 (m, 4 H).

Bước 2: Điều chế 2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)anilin

Dung dịch metanol (15 mL) đã được khuấy chứa 8-(3-metoxi-4-nitrophenyl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan (1,0g, 3,39mmol) được bổ sung Pd/C 10% (paladi trên than hoạt tính, 36mg, 0,33mmol) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ xung quanh trong áp suất khí hydro là 1 atm. Hỗn hợp phản ứng ở trên được lọc qua xe-lit và được cô trong áp suất giảm để thu được 2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)anilin (800 mg, 90%) làm chất rắn màu nâu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,67-6,50 (m, 3 H), 4,02 (s, 4 H), 3,87 (br s, 3 H), 3,22 (br s, 4 H), 1,95 (br s, 4 H)

Bước 3: Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Hỗn hợp *n*-butanol (5mL) của *N*-(2-((2,5-diclopypyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (200 mg, 0,60mmol) và 2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)anilin (158 mg, 0,60 mmol) được bổ sung dung dịch *n*-butanol (3,75 mL, 0,30mmol) của HCl 0,08N hoặc TFA (axit triflo axetic). Ống phản ứng nêu trên được đóng kín bằng nắp lót bằng Teflon, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Hỗn hợp nêu trên được cô trong áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (150 mg, 40%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-oxopiperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Trong khi metanol (2ml) của *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-

azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (150 mg, 0,267mmol) được khuấy, HCl 6N (2 ml) được cho vào ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp phản ứng ở trên được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng ở trên được để nguội ở nhiệt độ xung quanh, và chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm không tinh khiết thu được được pha loãng bằng nước, bazơ hóa (pH ~8) bằng dung dịch NaOH 5N trong nước và sau đó chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ nêu trên được tách, rửa bằng nước và nước muối, sau đó, làm khô trên Na₂SO₄, và làm bay hơi trong áp suất giảm để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-oxopiperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (100mg, 72%) ở dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1 H), 7,88-7,65 (m, 3 H), 7,64-7,45 (m, 1 H), 7,43-7,31 (m, 2 H), 6,56 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,39 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,54 (t, *J* = 6,2 Hz, 4 H), 2,96 (s, 3 H), 2,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 4 H)

Bước 5: Điều chế

N-(2-((2-((4-(4-(4-axetyl Piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxi phenyl)amino)-5-clo pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Sau khi *N*-(2-((2-((4-(4-(4-axetyl Piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxi phenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (60mg, 0,11 mmol), 1-axetyl Piperazin (28mg, 0,17mmol), dung dịch 1M (220 μL, 0,17 mmol) của diclometan của axit axetic, và 1,2-dicloetan (1mL) của trietylamin (50 μL, 0,34 mmol) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ xung quanh, natri triaxetoxiborohydrua (49mg, 0,23mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy qua đêm ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp nêu trên được cô trong áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được *N*-(2-((2-((4-(4-(4-axetyl Piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxi phenyl)amino)-5-clo pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (35 mg, chất rắn màu trắng) với hiệu suất 48%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1 H), 7,79-7,75 (m, 1 H), 7,72 (dd, *J* = 7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,56-7,52 (m, 2 H), 7,38-7,32 (m, 3 H), 6,51 (br s, 1 H), 6,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,69-3,61 (m, 4 H), 2,93 (s, 3 H), 2,71 (t, *J* = 11,7 Hz, 4 H),

2,13 (br s, 3 H), 2,03 (s, 4 H), 1,80 (bs, 4 H); LC-MS theo tính toán cho $C_{29}H_{37}ClN_8O_4S$ 628,23, theo thực tế 627,0 ($M - H^+$)

<Ví dụ 20> Điều chế

***tert*-butyl 4-(1-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat**

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 5 của ví dụ 19 nêu trên để thu được *tert*-butyl-4-(1-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (52 mg, 63%).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,72-7,66 (m, 1 H), 7,57-7,52 (m, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,38-7,31 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 6,50 (br s, 1 H), 6,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,69-3,54 (m, 6 H), 2,92 (s, 3 H), 2,77-2,62 (m, 6 H), 2,07-1,99 (m, 3 H), 1,83-1,74 (m, 2 H), 1,49 (s, 9H); LC-MS theo tính toán cho $C_{32}H_{43}ClN_8O_5S$ 686,28, theo thực tế 685,0 ($M - H^+$)

<Ví dụ 21> Điều chế

***N*-(2-((5-clo-2-((2-metox-4-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit**

Hỗn hợp diclometan (1ml) của *tert*-butyl 4-(1-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (20mg, 0,03mmol) được bổ sung dioxan (0,014 ml, 0,06 mmol) của HCl 4N ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng ở trên được đưa lên đến nhiệt độ xung quanh và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng ở trên được cô trong áp suất giảm để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((2-metox-4-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (20 mg, chất rắn màu trắng) với hiệu suất 88%.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,60-7,56 (m, 1 H), 7,52-7,44 (m, 2 H), 7,45-7,40 (m, 1 H), 7,16 (br s, 1 H), 6,85 (br s, 1 H), 3,94-3,88 (m, 5 H), 3,70-3,66 (m, 8 H), 3,50-3,38 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,51-2,40 (m, 2 H), 2,34-2,18 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán cho $C_{27}H_{35}ClN_8O_3S$ 586,22, theo thực tế 585,1 ($M - H^+$)

<Ví dụ 22> Điều chế

***N*-(2-((5-clo-2-((4-(4-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxyphe-nyl)amino)phenyl)metansulfonamit**

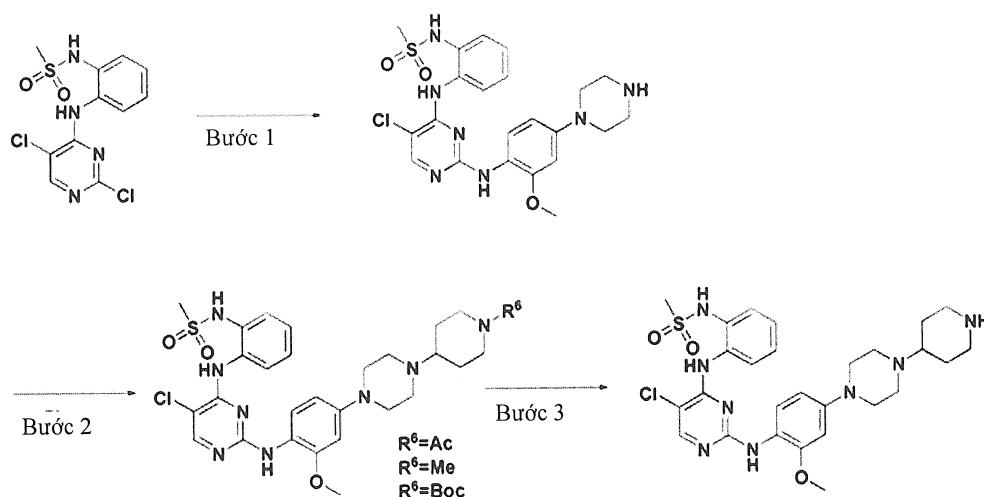
enyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Trong khi khuấy DMF (1mL) của *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (30mg, 0,05mmol), DIPEA (diisopropyletylamin) (0,017 mL, 0,1mmol) và 2-iodoetanol (10,9mg 0,06mmol) được cho vào ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp phản ứng ở trên được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng ở trên được cô và tinh chế bằng HPLC để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((4-(4-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxiphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (20,1mg, 70%) ở dạng chất rắn màu trắng.

¹NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (s, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 7,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,58-7,53 (m, 1 H), 7,49-7,37 (m, 3 H), 6,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,66 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 3,92-3,80 (m, 7 H), 3,50 (br s, 4 H), 3,31-3,25 (m, 4 H), 3,12-3,16 (m, 4 H), 2,99 (s, 3 H), 2,23 (d, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 1,99-1,87 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán cho C₂₉H₃₉ClN₈O₄S 630,25, theo thực tế 629,1 (*M* - H⁺)

Các hợp chất của các ví dụ 23 và 27 được điều chế theo Sơ đồ phản ứng ví dụ 17 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 17]



Trong đó, hợp chất được tạo ra sau khi thực hiện Bước 1 là hợp chất của ví dụ 23, và trong hợp chất được tạo ra sau khi thực hiện Bước 2, R⁶=Ac là hợp chất của ví dụ 24, R⁶=Me là hợp chất của ví dụ 25, và R⁶=Boc là hợp chất của ví dụ 26, và hợp

chất được tạo ra sau khi thực hiện Bước 3 là hợp chất của ví dụ 27.

<Ví dụ 23> Điều chế

***N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit**

Hỗn hợp *n*-butanol (1ml) chứa *N*-(2-((2,5-diclopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit **2** (100mg, 0,30mmol) và *tert*-butyl 4-(4-amino-3-metoxiphenyl)piperazin-1-cacboxylat (92,2mg, 0,30mmol) được bổ sung dung dịch *n*-butanol (3,75 mL, 0,30mmol) chứa HCl 0,08 N hoặc TFA (axit triflo axetic). Ống phản ứng nêu trên được đóng kín bằng nắp lót bằng Teflon, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95 °C. Hỗn hợp nêu trên được cô trong áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (150 mg, 82%) ở dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1 H), 7,82-7,77 (m, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,44-7,31 (m, 3 H), 6,74 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,45 (m, 4 H), 3,41 (m, 4 H), 2,98 (s, 3 H)

<Ví dụ 24> Điều chế

***N*-(2-((2-((4-(4-(1-axetylpiiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-metoxiphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit**

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 4 của ví dụ 19 nêu trên để thu được *N*-(2-((2-((4-(4-(1-axetylpiiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-metoxiphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (60 mg, 64%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,75-7,68 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,57-7,50 (m, 1 H), 7,37-7,31 (m, 2 H), 6,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,29-3,18 (br s, 4 H), 3,16-3,40 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,90-2,81 (br s, 4 H), 2,66-2,52 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 1,99-1,95 (m, 2 H), 1,59-1,47 (s, 2 H); LC-MS theo tính toán cho C₂₉H₃₇ClN₈O₄S 628,23, theo thực tế 627,0 (M - H⁺)

<Ví dụ 25> Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-(1-metylpiiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 4 của ví dụ 19 nêu trên để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-(1-metylpiiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (29,6 mg, 33%).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (s, 1 H), 7,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1 H), 7,40-7,33 (m, 3 H), 6,73 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,75 (d, $J = 12,8$ Hz, 2 H), 3,62-3,45 (m, 8 H), 3,20-3,12 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,56-2,47 (d, $J = 13,4$ Hz, 2 H), 2,20-2,10 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 600,24, theo thực tế 599,0 ($\text{M} - \text{H}^+$)

<Ví dụ 26> Điều chế *tert*-butyl 4-(4-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxi-phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-cacboxylat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 4 của ví dụ 19 nêu trên để thu được *tert*-butyl-4-(4-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxi-phenyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (16,0mg, 17%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,74-7,68 (m, 1 H), 7,56-7,51 (m, 2 H), 7,38-7,31 (m, 2 H), 6,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,32 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,23 (br s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,29 (br s, 4 H), 2,94 (br s, 7 H), 2,83-2,67 (m, 4 H), 2,08-2,98 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{ClN}_8\text{O}_5\text{S}$ 686,28, theo thực tế 684,9 ($\text{M} - \text{H}^+$)

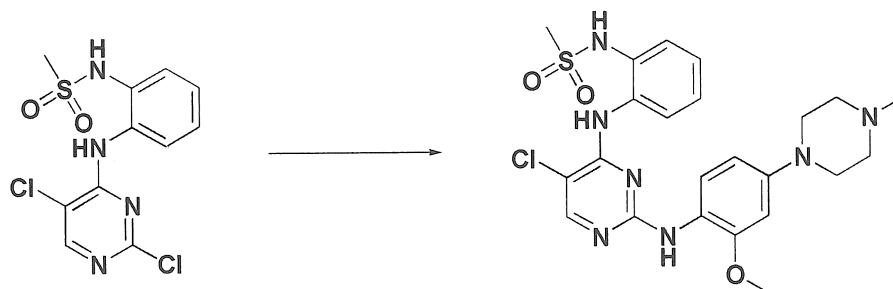
<Ví dụ 27> Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Ví dụ 21 nêu trên để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (16 mg, 95%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1 H), 7,75 (br s, 1 H), 7,55 (br s, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1 H), 7,48-7,35 (m, 2 H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,54 (br s, 1 H), 4,04-3,90 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84-3,69 (m, 4 H), 3,66-3,58 (m, 2 H), 3,44-3,34 (m, 2 H), 3,27-3,11 (m, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 2,55 (d, $J = 13,3$ Hz, 2 H), 2,29-2,00 (m, 2 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 586,22, theo thực tế 585,0 ($\text{M} - \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 28 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 18 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 18]



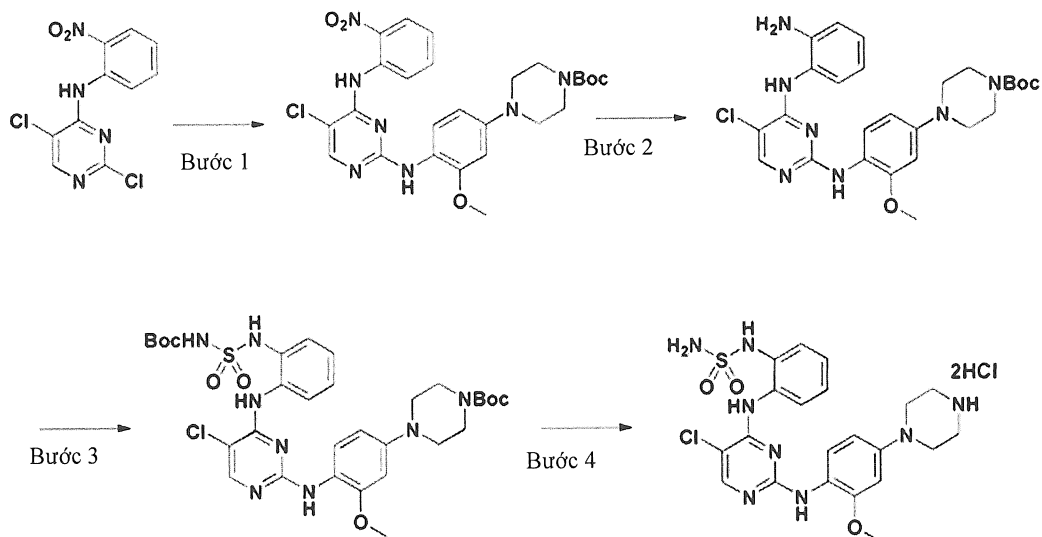
<Ví dụ 28> Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (15,0 mg, 19%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,74-7,68 (m, 1 H), 7,59-7,51 (m, 2 H), 7,38-7,32 (m, 2 H), 6,48 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,35-6,28 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,34-3,26 (m, 4 H), 3,02-2,86 (m, 7 H), 2,59 (s, 3 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 517,17, theo thực tế 515,9 ($\text{M} - \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 29 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 19 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 19]



<Ví dụ 29> Điều chế 4-(4-((5-clo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxýphenyl)piperazin

Bước 1: Điều chế *tert*-butyl 4-(4-((5-clo-4-((2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperazin-1-cacboxylat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 6 nêu trên để thu được *tert*-butyl-4-(4-((5-clo-4-((2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperazin-1-cacboxylat (1,35 g, 69%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,61 (s, 1 H), 8,95 (dd, $J = 8,7, 1,3$ Hz, 1 H), 8,26 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,60 (td, $J = 8,6, 7,9, 1,6$ Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,16 (ddd, $J = 8,5, 7,2, 1,3$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,50 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,71-3,50 (m, 4 H), 3,12-3,08 (m, 4 H), 1,49 (s, 9H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_5$ 555,2, theo thực tế 555,9 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl 4-(4-((4-((2-aminophenyl)amino)-5-clopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperazin-1-cacboxylat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 6 nêu trên để thu được *tert*-butyl-4-(4-((4-((2-aminophenyl)amino)-5-clopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperazin-1-cacboxylat (900mg, 70%).

LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_3$ 525.2, theo thực tế 526.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl 4-(4-((4-((2-((*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)phenyl)amino)-5-clopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperazin-1-cacboxylat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 3 của ví dụ 6 nêu trên để thu được *tert*-butyl-4-(4-((5-clo-4-((2-((*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperazin-1-cacboxylat (13,5 mg, 39%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03-7,90 (m, 3H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,46-7,28 (m, 3H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,04 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,48 (s, 18H)

Bước 4: Điều chế 4-(4-((5-clo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphe-nyl)piperazin

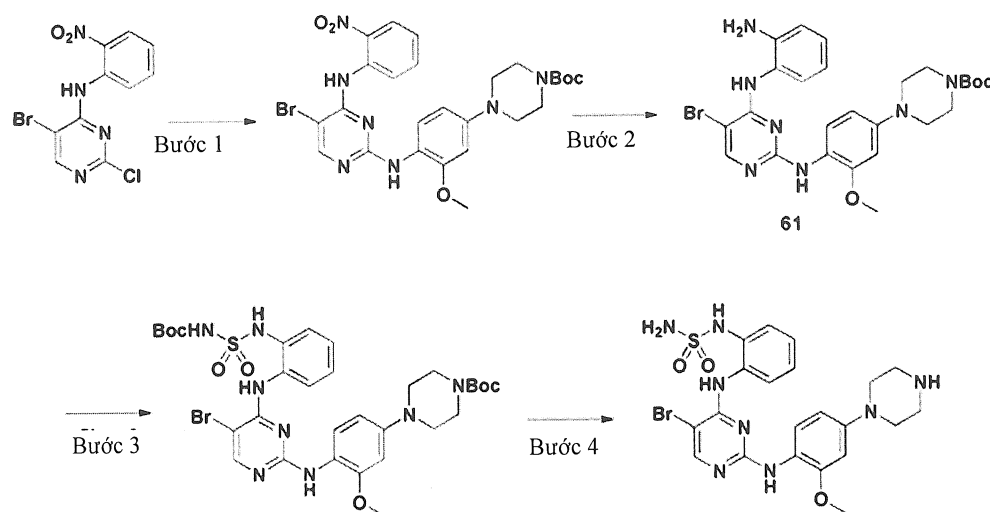
Thực hiện theo cách giống như trong Bước 4 của ví dụ 6 nêu trên để thu được

4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-methoxyphenyl)piperazin (3,6 mg, hiệu suất định lượng).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1 H), 7,93-7,81 (m, 1 H), 7,50 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1 H), 7,43-7,24 (m, 3 H), 6,73 (s, 1 H), 6,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,43-3,40 (m, 8 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ 504,2, theo thực tế 504,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 30 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 20 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 20]



<Ví dụ 30> Điều chế 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-methoxyphenyl)piperazin

Bước 1: Điều chế *tert*-butyl 4-(4-((5-bromo-4-((2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxylat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 6 nêu trên để thu được *tert*-butyl-4-(4-((5-bromo-4-((2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxylat (70 mg, 12%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,58 (s, 1 H), 8,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,30-8,25 (m, 2H), 8,04 (s, 1 H), 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,61 (s, 1H), 3,90 (s, 3 H), 3,69 (br s, 4 H), 3,16 (br s, 4 H), 1,52-1,44 (s, 9 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}_5$ 599,2, theo thực tế 600,7 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl 4-(4-((4-((2-aminophenyl)amino)-5-bromopyrimidin-2-yl)amino)-3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxylat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 6 nêu trên để thu được *tert*-butyl-4-((4-((2-aminophenyl)amino)-5-bromopyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperazin-1-carboxylat (50 mg, 74%).

LC-MS theo tính toán cho $C_{26}H_{33}BrN_7O_3$ 569,2, theo thực tế 569,8 ($M + H^+$)

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl 4-(4-((5-bromo-4-((2-((*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperazin-1-carboxylat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 3 của ví dụ 6 nêu trên để thu được *tert*-butyl-4-(4-((5-bromo-4-((2-((*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl)amino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperazin-1-carboxylat (20 mg, 33%).

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1 H), 7,31 (td, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1 H), 7,27-7,19 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,62-3,52 (m, 4 H), 3,09 (br s, 4H), 1,49 (s, 9 H), 1,48 (s, 9 H); LC-MS theo tính toán cho $C_{31}H_{41}BrN_6O_7S$ 748,2, theo thực tế 748,6 ($M + H^+$)

Bước 4: Điều chế

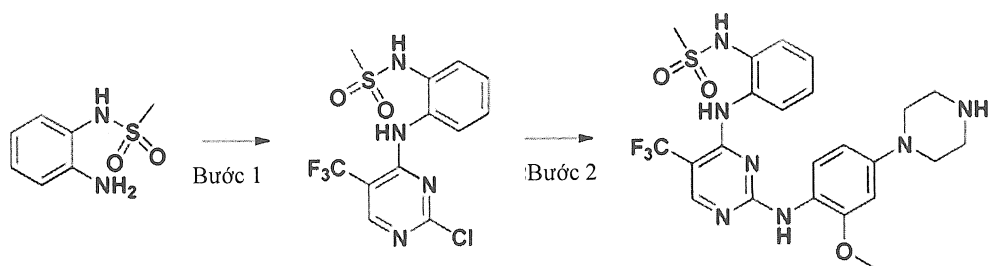
4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperazin

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 4 của ví dụ 6 nêu trên để thu được 4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphenyl)piperazin (16,9 mg, hiệu suất định lượng).

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,50 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1 H), 7,41-7,25 (m, 3 H), 6,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,45 (q, $J = 4,1, 3,6$ Hz, 4H), 3,39 (dd, $J = 6,7, 3,3$ Hz, 4H); LC-MS theo tính toán cho $C_{21}H_{25}BrN_8O_3S$ 548,1, theo thực tế 548,7 ($M + H^+$)

Hợp chất của ví dụ 31 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 21 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 21]



<Ví dụ 31> Điều chế *N*-(2-((2-((2-methoxy-4-(piperazin-4-yl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid

Bước 1: Điều chế *N*-(2-((2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 1 nêu trên để thu được *N*-(2-((2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid (199mg, 18%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (s, 1 H), 8,23 (br s, 1 H), 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,46-7,28 (m, 3 H), 6,27 (br s, 1 H), 3,05 (s, 3 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 366,0, theo thực tế 366,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Bước 2: Điều chế

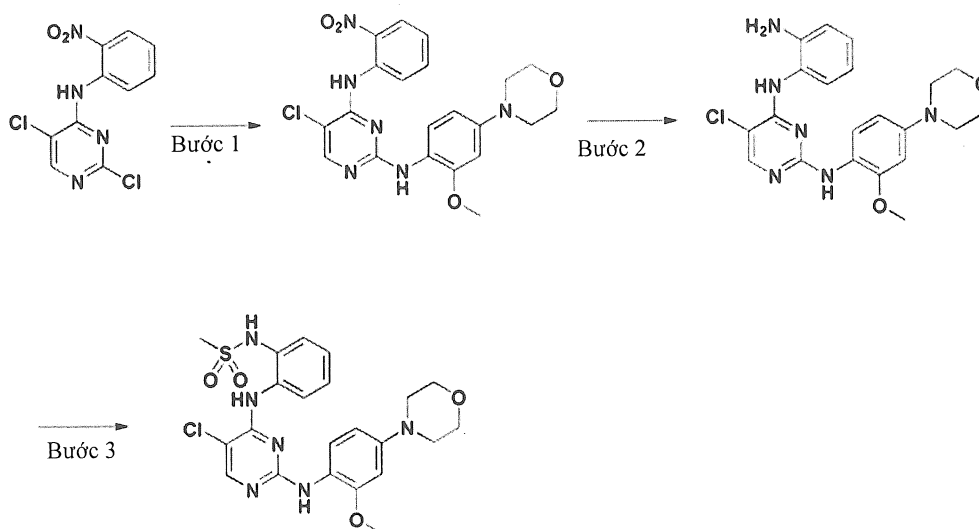
N-(2-((2-((2-methoxy-4-(piperazin-4-yl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 1 nêu trên để thu được *N*-(2-((2-((2-methoxy-4-(piperazin-4-yl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid (54,2 mg, 65%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (br s, 1 H), 7,68 (br s, 1 H), 7,49 (dd, $J = 7,4, 2,1$ Hz, 1 H), 7,43-7,29 (m, 3 H), 6,69 (br s, 1 H), 6,39 (br s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,39 (br s, 8 H), 2,93 (s, 3 H); LC-MS theo tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 537,2, theo thực tế 537,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Hợp chất của ví dụ 32 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 22 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 22]



<Ví dụ 32> Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-morpholinophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid

Bước 1: Điều chế

5-clo-*N*²-(2-metoxi-4-morpholinophenyl)-*N*⁴-(2-nitrophenyl)pyrimidin-2,4-dia min

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 6 nêu trên để thu được 5-clo-*N*²-(2-metoxi-4-morpholinophenyl)-*N*⁴-(2-nitrophenyl)pyrimidin-2,4-diamin (125,2 mg, 39%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,08 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H), 8,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,69 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,57-7,47 (m, 1 H), 7,33-7,30 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,12 (br s, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 3,44 (br s, 4 H).

LC-MS theo tính toán cho C₂₁H₂₂ClN₆O₄ 457,1, theo thực tế 456,9 (M + H⁺)

Bước 2: Điều chế

*N*⁴-(2-aminophenyl)-5-clo-*N*²-(2-metoxi-4-morpholinophenyl)pyrimidin-2,4-d iamin

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 6 nêu trên để thu được *N*⁴-(2-aminophenyl)-5-clo-*N*²-(2-metoxi-4-morpholinophenyl)pyrimidin-2,4-diamin (43,2 mg, 92%).

LC-MS theo tính toán cho C₂₁H₂₄ClN₆O₂ 427,2, theo thực tế 426,9 (M + H⁺)

Bước 3: Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-morpholinophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Diclotetan (2mL) của *N*⁴-(2-aminophenyl)-5-clo-*N*²-(2-metoxi-4-morpholinophenyl)pyrimidin-2,4-diamin (43,2mg, 0,10 mmol) được cho vào trietylamin (50μL, 0,40mmol) và metansulfonyl clorua (30μL, 0,30 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng ở trên được khuấy qua đêm ở nhiệt độ xung quanh. Hỗn hợp nêu trên được cô trong áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:1) để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-morpholinophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (16,1 mg, chất rắn màu vàng nhạt) với hiệu suất 32%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,70-7,67 (m, 1 H), 7,53-7,50 (m, 1 H), 7,45 (br s, 1 H), 7,34-7,30 (m, 2 H), 7,27 (br s, 1 H), 6,47 (sd, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,30 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 3,88-3,85 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 3,10-3,07 (m, 4 H), 2,90 (s, 3 H); LC-MS theo tính toán cho C₂₂H₂₆ClN₆O₄S 505,1, theo thực tế 504,9 (M + H⁺)

<Ví dụ 33> Điều chế *N*-(2-((5-clo-2-((4-(4-((3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxyphe nyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metan sulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Ví dụ 19 nêu trên để thu được *N*-(2-((5-clo-2-((4-(4-((3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxyphe nyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (10,7 mg, 18%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,65 (s, 1 H), 9,31 (dd, *J* = 7,3, 2,1 Hz, 1 H), 9,14-9,04 (m, 2 H), 9,06-8,95 (m, 1 H), 9,00-8,86 (m, 2 H), 8,44 (sd, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,20 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 5,54 (s, 3 H), 5,41 (d, *J* = 14,7 Hz, 2 H), 5,22-5,02 (m, 3 H), 4,82-4,60 (m, 3 H), 4,52 (s, 3 H), 4,32 (t, *J* = 12,3 Hz, 2 H), 3,76 (d, *J* = 12,6 Hz, 2 H), 3,62-3,40 (m, 2 H), 2,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H); LC-MS (M + H⁺) theo tính toán cho C₂₉H₄₀ClN₈O₃S 615,3, theo thực tế 615,1.

<Ví dụ 34> Điều chế

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-morpholinopiperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidi n-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Ví dụ 19 nêu trên để thu được N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(4-morpholinopiperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (15,3 mg, 27%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,56-7,48 (m, 1 H), 7,38 (qd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,70 (sd, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,10 (dd, $J = 19,2, 8,3$ Hz, 2 H), 3,92 (d, $J = 13,2$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81-3,68 (m, 2 H), 3,65-3,48 (m, 2 H), 3,48-3,34 (m, 1 H), 3,29-3,15 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,93-2,79 (m, 2 H), 2,28 (d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 1,87 (qd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 2 H); LC-MS ($M + H^+$) theo tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 588,2, theo thực tế 588,0

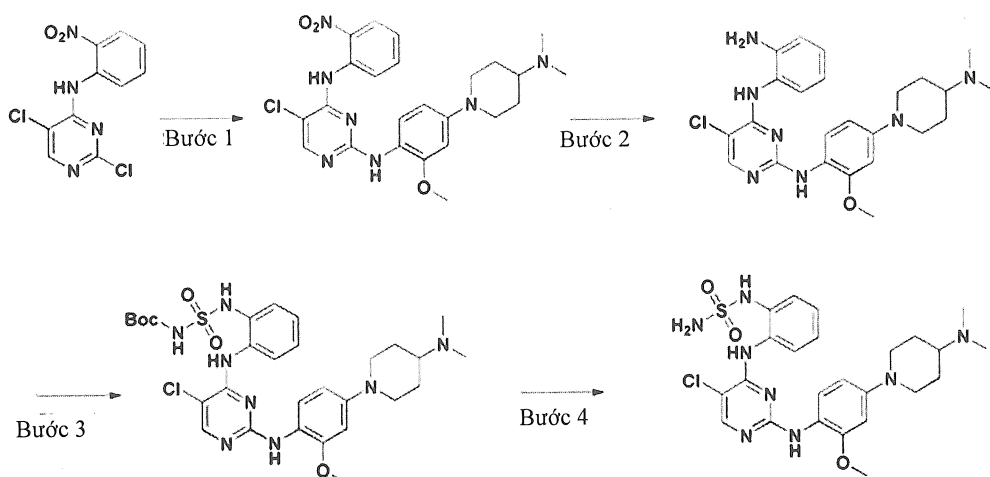
<Ví dụ 35> Điều chế N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Ví dụ 19 nêu trên để thu được N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (7,8 mg, 14%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,56-7,48 (m, 1 H), 7,38 (qd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,70 (sd, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,10 (dd, $J = 19,2, 8,3$ Hz, 2 H), 3,92 (d, $J = 13,2$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81-3,68 (m, 2 H), 3,65-3,48 (m, 2 H), 3,48-3,34 (m, 1 H), 3,29-3,15 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,93-2,79 (m, 2 H), 2,28 (d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 1,87 (qd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 2 H); LC-MS ($M + H^+$) theo tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 572,2, theo thực tế 572,0.

Hợp chất của ví dụ 36 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 23 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 23]



<Ví dụ 36> Điều chế

(N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-metoxypheyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacbammat

Bước 1: Điều chế

5-clo-N2-(4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-metoxypheyl)-N4-(2-nitrophenyl)pyrimidin-2,4-diamin

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 6 nêu trên để thu được 5-clo-N2-(4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-metoxypheyl)-N4-(2-nitrophenyl)pyrimidin-2,4-diamin (120 mg, 45%).

^1H NMR (500 MHz, cloform-d) 10,65 (s, 1 H), 9,00 (dd, $J = 8,7, 1,3$ Hz, 1 H), 8,29 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,68 - 7,58 (m, 1 H), 7,23-7,26 (m, 2 H), 7,23-7,14 (m, 1 H), 6,60 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,70 (d, $J = 11,8$ Hz, 2 H), 2,75 (td, $J = 12,2, 2,4$ Hz, 2 H), 2,41 (bs, 7 H), 2,02 (d, $J = 12,4$ Hz, 2 H), 1,80-1,68 (m, 2 H).

Bước 2: Điều chế

N4-(2-aminophenyl)-5-clo-N2-(4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-metoxypheyl)pyrimidin-2,4-diamin

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 6 nêu trên để thu được N4-(2-aminophenyl)-5-clo-N2-(4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-metoxypheyl)pyrimidin-2,4-diamin (90 mg, 85%).

^1H NMR (500 MHz, cloform-d) 8,04 (s, 1 H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,38 -

7,36 (m, 2 H), 7,19 (td, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1 H), 6,92-6,86 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,52 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,33 - 6,29 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,84-3,77 (m, 2 H), 3,66 - 3,57 (m, 3 H), 2,68 (td, $J = 12,2, 2,3$ Hz, 3 H), 2,47-2,38 (bs, 8 H), 2,00 (dd, $J = 11,9, 3,2$ Hz, 2 H), 1,72-1,68 (m, 2 H).

Bước 3: Điều chế tert-butyl (N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-metoxyphe-nyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacbammat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 3 của ví dụ 6 nêu trên để thu được tert-butyl-(N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-metoxyphe-nyl)amin o)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacbammat (62 mg, 48%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8,06 (s, 1 H), 7,9 - 7,88 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,21 (m, 1 H), 7,12 - 7,04 (m, 2 H), 6,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,38 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,72 (d, $J = 12,2$ Hz, 2 H), 2,66 - 2,54 (m, 9 H), 1,92 (d, $J = 12,4$ Hz, 2 H), 1,65 - 1,54 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H).

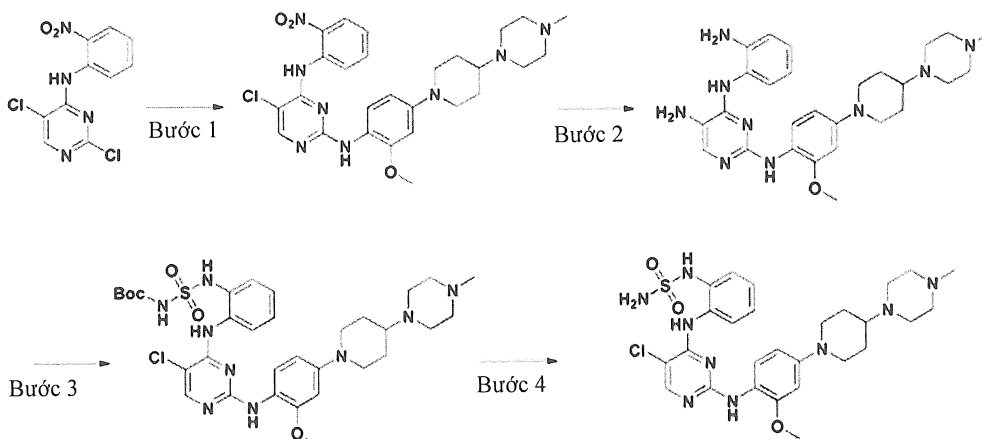
Bước 4: Điều chế (N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-metoxyphe-nyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacbammat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 4 của ví dụ 6 nêu trên để thu được (N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-2-metoxyphe-nyl)amin o)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacbammat (30mg, 60%).

^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) 8,04 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,47 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,21 (m, 2 H), 6,66 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,44 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,69 (d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 2,75 - 2,65 (m, 2 H), 2,36 (bs, 7 H), 2,02 (d, $J = 12,3$ Hz, 2 H), 1,66 (dd, $J = 12,1, 3,8$ Hz, 2 H).

Hợp chất của ví dụ 37 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 24 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 24]



<Ví dụ 37> Điều chế (N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)pipezidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacba mat

Bước 1: Điều chế 5-clo-N2-(2-metoxý-4-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)pipezidin-1-yl)phenyl)-N4-(2-nitrophenyl)pyrimidin-2,4-diamin

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 6 nêu trên để thu được 5-clo-N2-(2-metoxý-4-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)pipezidin-1-yl)phenyl)-N4-(2-nitrophenyl)pyrimidin-2,4-diamin (130 mg, 44%).

^1H NMR (500 MHz, cloform-d) 10,65 (s, 1 H), 9,00 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1 H), 8,29 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,63 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,21 - 7,13 (m, 1 H), 6,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,53 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,71 (d, $J = 11,8$ Hz, 2 H), 2,80 - 2,69 (m, 6 H), 2,64 - 2,42 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,00 (d, $J = 12,4$ Hz, 2 H), 1,81 - 1,70 (m, 2 H).

Bước 2: Điều chế N4-(2-aminophenyl)-5-clo-N2-(2-metoxý-4-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)pipezidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-2,4-diamin

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 6 nêu trên để thu được N4-(2-aminophenyl)-5-clo-N2-(2-metoxý-4-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)pipezidin-1-yl)phenyl)pyrimidin-2,4-diamin (110 mg, 89%).

^1H NMR (500 MHz, cloform-d) 8,04 (s, 1 H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,34 (m, 2 H), 7,18 (td, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1 H), 6,92 - 6,86 (m, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 6,51 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81 (bs, 2 H), 3,62 (d, $J = 11,9$ Hz, 3 H), 2,72 - 2,36 (m, 12 H), 2,34 (s, 3 H), 1,96 (d, $J = 12,4$ Hz, 2 H), 1,77 -

1,67 (m, 3 H),

Bước 3: Điều chế tert-butyl (N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-(4-metyl piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacbammat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 3 của ví dụ 6 nêu trên để thu được tert-butyl-(N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-(4-metyl piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacbammat (65 mg, 44%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8,83 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,14 - 7,03 (m, 2 H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,39 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (d, J = 12,1 Hz, 3 H), 2,80 - 2,58 (m, 10 H), 2,43 (bs, 4 H), 1,85 (d, J = 12,0 Hz, 3 H), 1,56 - 1,47 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H).

Bước 4: Điều chế

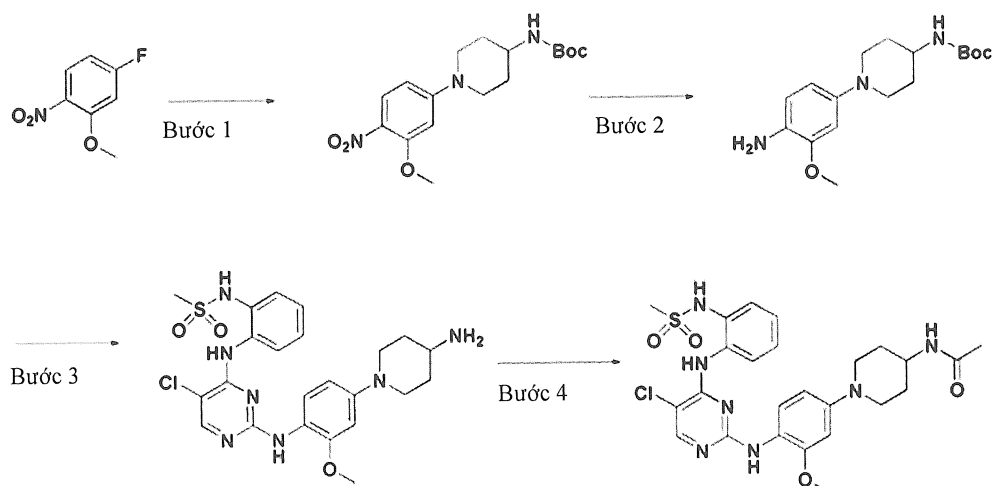
(N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-(4-metyl piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacbammat

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 4 của ví dụ 6 nêu trên để thu được (N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-(4-metyl piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamoyl)cacbammat (50 mg, 66%).

¹H NMR (300 MHz, Metanol-d₄) δ 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,23 - 7,17 (m, 2 H), 6,63 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,41 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,66 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 2,79 - 2,38 (m, 11 H), 2,30 (s, 3 H), 2,00 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 1,736 - 1,58 (m, 1 H),

Các hợp chất của các ví dụ 38 và 39 được điều chế theo Sơ đồ phản ứng ví dụ 25 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 25]



Trong đó, hợp chất được tạo ra sau khi thực hiện Bước 3 là hợp chất của ví dụ 38, và hợp chất được tạo ra sau khi thực hiện Bước 4 là hợp chất của ví dụ 39.

<Ví dụ 38> Điều chế N-(2-((2-((4-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-methoxyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid

Bước 1: Điều chế tert-butyl (1-(3-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)cacbamamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 19 nêu trên để thu được tert-butyl (1-(3-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)cacbamamit (400 mg, 78%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7,88 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,58 (dd, $J = 9,5, 2,5$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 4,01 - 3,95 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,59 - 3,51 (m, 1 H), 3,09 - 3,00 (m, 2 H), 1,86 - 1,77 (m, 2 H), 1,44 - 1,35 (m, 11 H).

Bước 2: Điều chế tert-butyl (1-(4-amino-3-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)cacbamamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 19 nêu trên để thu được tert-butyl (1-(4-amino-3-methoxyphenyl)piperidin-4-yl)cacbamamit (320 mg, 87%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 6,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,57 - 6,51 (m, 2 H), 6,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,87 (bs, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,41 - 3,34 (m, 2 H), 2,59 (t, $J = 11,8$ Hz, 2 H), 1,79 (d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 1,56 - 1,45 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H).

Bước 3: Điều chế N-(2-((2-((4-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-methoxyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 3 của ví dụ 19 nêu trên để thu được N-(2-((2-((4-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-metoxypheyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (80 mg, 49%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9,31 (s, 1 H), 8,97 (bs, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,95 - 7,88 (bs, 2 H), 7,83 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,40 (m, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,23 (m, 2 H), 6,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,40 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,73 (d, $J = 12,7$ Hz, 2 H), 3,22 (bs, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 2,80 (t, $J = 12,6$ Hz, 2 H), 1,97 (d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 1,69 - 1,54 (m, 1 H).

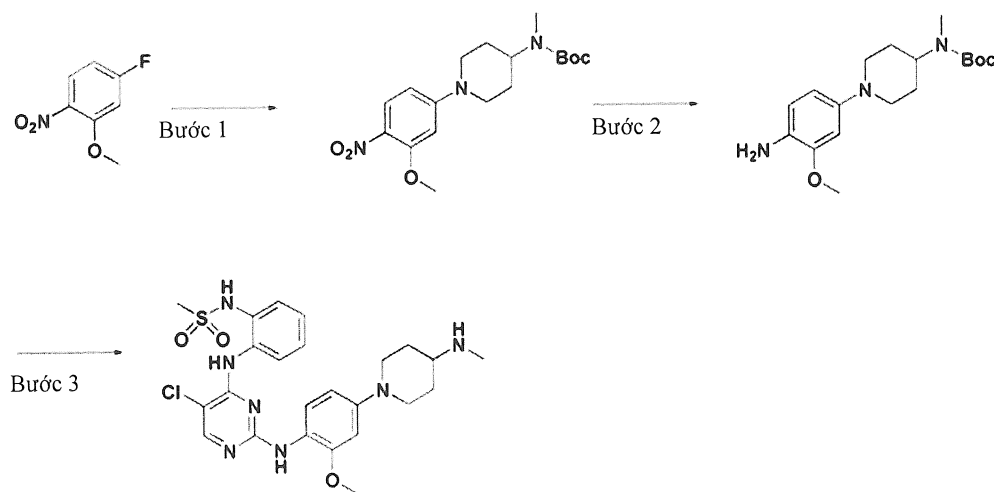
<Ví dụ 39> Điều chế N-(1-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxypheyl)piperidin-4-yl)axetamit

Thực hiện theo cách giống như trong Ví dụ 15 nêu trên để thu được N-(1-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxypheyl)piperidin-4-yl)axetamit (25 mg, 78%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9,28 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,84 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,19 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,38 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,70 (bs, 1 H), 3,61 (d, $J = 12,4$ Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,75 (t, $J = 10,7$ Hz, 1 H), 1,86 - 1,79 (m, 5 H), 1,55 - 1,44 (m, 2 H).

Hợp chất của ví dụ 40 được điều chế theo sơ đồ phản ứng ví dụ 26 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 26]



<Ví dụ 40> Điều chế

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(4-(metylaminó)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: Điều chế tert-butyl (1-(3-metoxý-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)(metyl)cacbamát

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 1 của ví dụ 19 nêu trên để thu được tert-butyl (1-(3-metoxý-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)(metyl)cacbamát (450 mg, 84%).

^1H NMR (300 MHz, cloform-d) 8,02 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,44 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,07 - 3,98 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,10 - 2,96 (m, 2 H), 2,75 (s, 3 H), 1,85 - 1,76 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H).

Bước 2: Điều chế tert-butyl (1-(4-amino-3-metoxýphenyl)piperidin-4-yl)(metyl)cacbamát

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 2 của ví dụ 19 nêu trên để thu được tert-butyl-(1-(4-amino-3-metoxýphenyl)piperidin-4-yl)(metyl)cacbamát (400mg, 96%).

^1H NMR (300 MHz, cloform-d) δ 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,56 (bs, 1 H), 6,50 - 6,40 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,53 (d, J = 12,2 Hz, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 2,71 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 1,99 - 1,83 (m, 2 H), 1,80 - 1,69 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H).

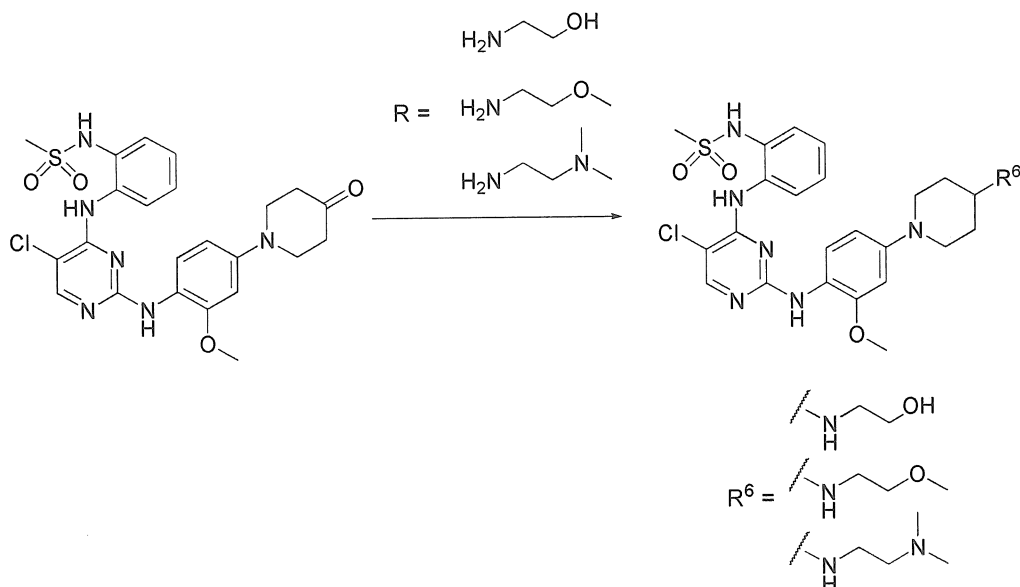
Bước 3: Điều chế N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(4-(metylaminó)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Bước 3 của ví dụ 19 nêu trên để thu được N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(4-(metylaminó)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (50mg, 33%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8,96 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,29 - 7,19 (m, 1 H), 6,94 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1 H), 6,81 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 2,90 - 2,81 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,71 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,99 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 1,59 - 1,50 (m, 2 H).

Hợp chất của ví dụ 41, 42 và 43 được điều chế theo Sơ đồ phản ứng ví dụ 27 dưới đây.

[Sơ đồ phản ứng ví dụ 27]



Trong đó,

R là chất phản ứng với nguyên liệu đầu tiên,

hợp chất trong đó R^6 là $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ là hợp chất của ví dụ 41,

hợp chất trong đó R^6 là $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ là hợp chất của ví dụ 42, và

hợp chất trong đó R^6 là $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ là hợp chất của ví dụ 43.

<Ví dụ 41> Điều chế

N-(2-((5-clo-2-((4-(4-((2-hydroxyetyl)amino)piperidin-1-yl)-2-metoxyphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Ví dụ 19 nêu trên để thu được N-(2-((5-clo-2-((4-(4-((2-hydroxyetyl)amino)piperidin-1-yl)-2-metoxyphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (25 mg, 46%).

^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) 8,06 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,50 (m, 1 H), 7,44 - 7,35 (m, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 3,93 - 3,81 (m, 7 H), 3,23 (t, $J = 5,2$ Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,87 (dd, $J = 13,4, 11,2$ Hz, 2 H), 2,25 (d, $J = 12,4$ Hz, 2 H), 1,90 - 1,73 (m, 2 H).

<Ví dụ 42> Điều chế

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-((2-metoxietyl)amino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Ví dụ 19 nêu trên để thu được N-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-((2-metoxietyl)amino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (22 mg, 40%).

^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) 8,06 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,50 (m, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 2 H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 3,91 - 3,80 (m, 5 H), 3,73 - 3,65 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,32 - 3,27 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,85 (t, $J = 12,0$ Hz, 2 H), 2,28 - 2,19 (m, 2 H), 1,87 - 1,72 (m, 2 H).

<Ví dụ 43> Điều chế

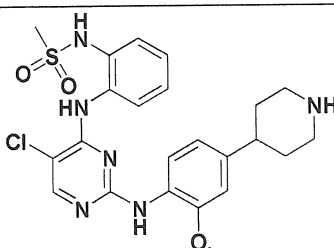
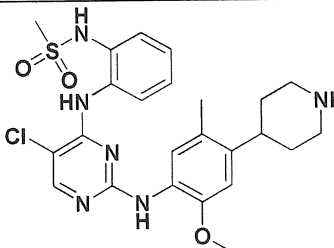
N-(2-((5-clo-2-((4-(4-((2-(dimetylamin)etyl)amino)piperidin-1-yl)-2-metoxi)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

Thực hiện theo cách giống như trong Ví dụ 19 nêu trên để thu được N-(2-((5-clo-2-((4-(4-((2-(dimetylamin)etyl)amino)piperidin-1-yl)-2-metoxi)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit (10 mg, 18%).

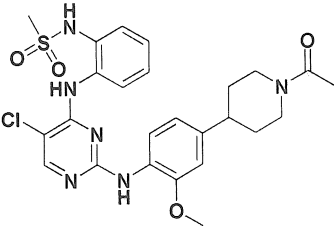
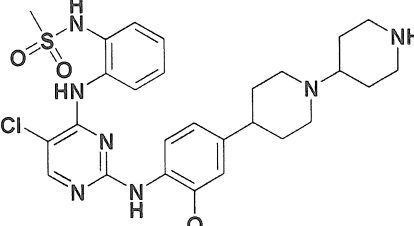
^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,07 (s, 1 H), 7,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,54 (dd, $J = 7,6, 1,9$ Hz, 1 H), 7,45 - 7,41 (m, 1 H), 7,38 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,61 - 6,50 (m, 1 H), 3,90 (d, $J = 11,7$ Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,64 - 3,54 (m, 4 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,02 (s, 6 H), 3,00 (s, 4 H), 2,93 (d, $J = 11,6$ Hz, 2 H), 2,28 (d, $J = 12,4$ Hz, 2 H), 1,94-1,78 (m, 2 H).

Cấu trúc hóa học của các hợp chất được điều chế trong các Ví dụ từ 1 đến 43 được sắp xếp và thể hiện trong các bảng từ 1 đến 3 dưới đây.

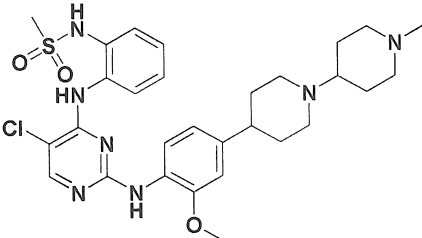
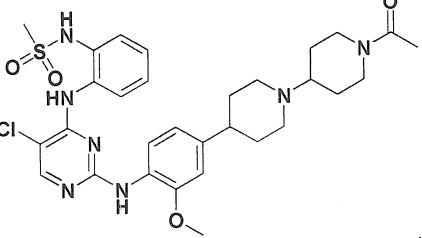
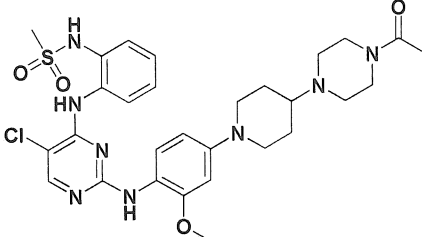
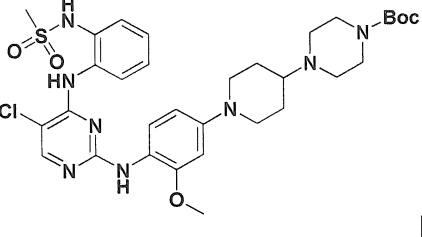
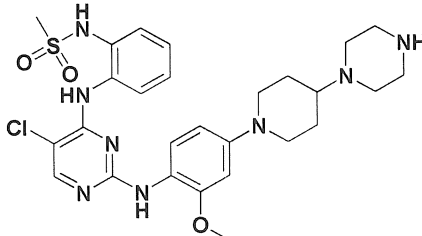
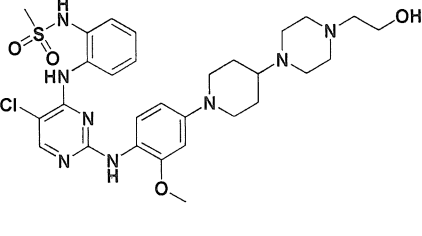
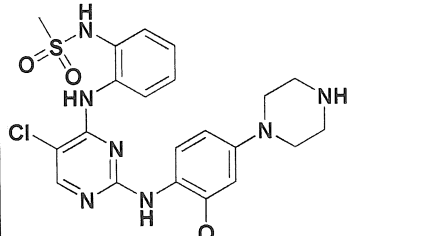
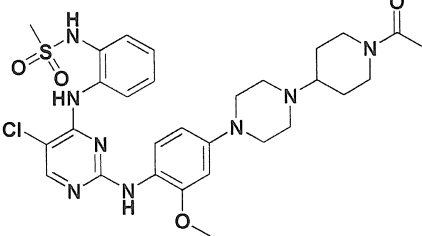
[Bảng 1]

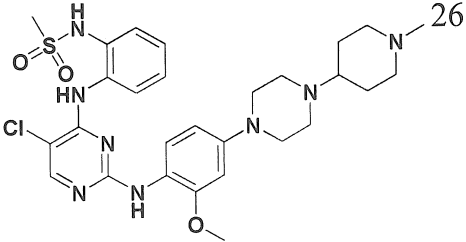
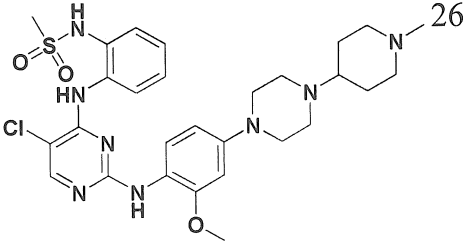
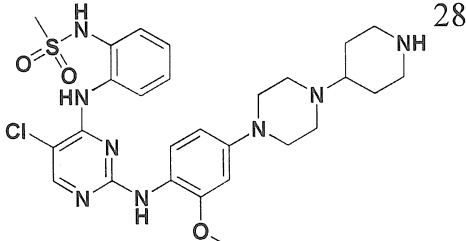
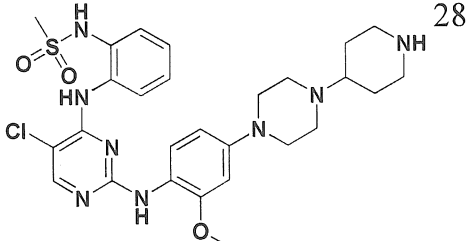
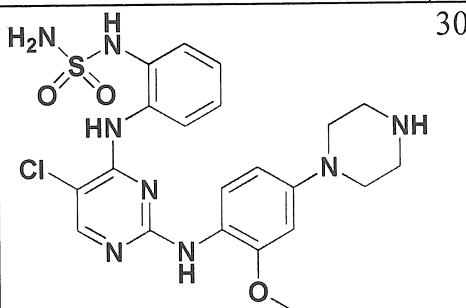
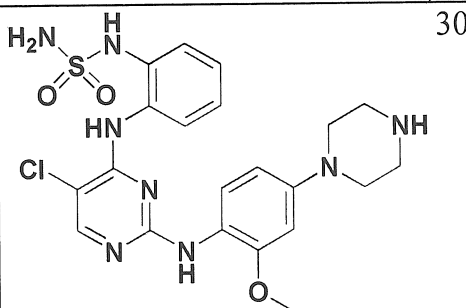
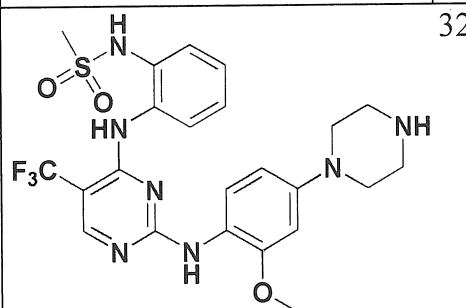
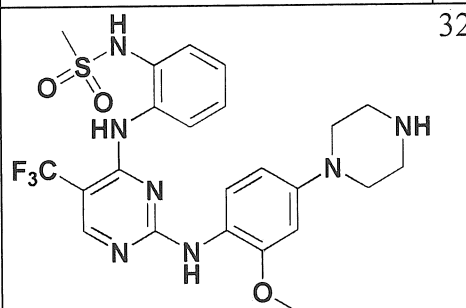
Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Ví dụ	Cấu trúc hóa học
1		2	

3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

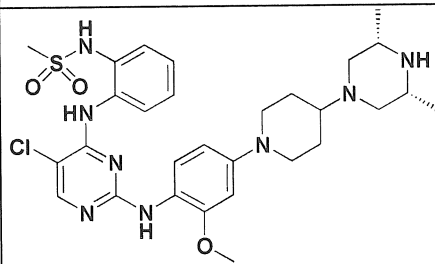
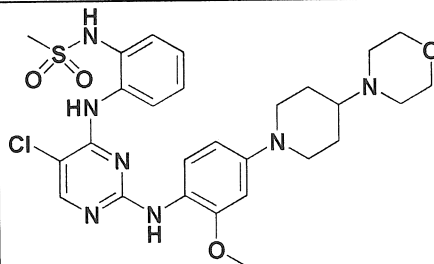
15		16	
----	---	----	--

[Bảng 2]

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Ví dụ	Cấu trúc hóa học
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

25		
27		
29		
31		

[Bảng 3]

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Ví dụ	Cấu trúc hóa học
33		34	

35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		-	-

<Ví dụ thực nghiệm 1> Đo khả năng ức chế EGFR kiểu đại và đột biến EGFR của hợp chất có Công thức 1 theo sáng chế (dẫn xuất N2,N4-diphenylpyrimidin-2,4-diamin)

Để xác định khả năng ức chế EGFR kiểu đại và đột biến EGFR của hợp chất có Công thức 1 theo sáng chế, sự thực nghiệm đã được tiến hành như mô tả ở phần dưới đây.

Các kết quả thực nghiệm được thể hiện trong Bảng 4.

Việc đo hoạt tính kiểu đại và enzym đột biến EGFR của hợp chất theo sáng chế đã được thực nghiệm bằng cách sử dụng hệ thống HTRF do Cisbio bán ra như thể hiện trong phần tiếp theo đây. EGFR kiểu đại và enzym đột biến EGFR del19, EGFR del19/T790M có được bằng cách mua các protein tái tổ hợp do Carna Biosciences cung cấp, và enzym đột biến EGFR del19/T790M/C797S được sử dụng làm nguồn enzym có được bằng cách mua các protein do SignalChem cung cấp.

Thành phần của dung dịch đệm thử nghiệm được sử dụng trong việc đo hoạt tính là Tris-HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, MgCl₂ 7,5 mM, KCl 3 mM, 0,01% Tween 20, 0,1% BSA, M DTT 1 mM. Phản ứng enzym được thực hiện theo đây bằng cách sử dụng cơ chất peptit được đánh dấu ATP nồng độ 50 mM và biotin nồng độ 0,5 mM. Việc phân tích hiệu quả ức chế hoạt tính EGFR của hợp chất được thực hiện dựa trên việc phân tích công thức phản ứng dưới đây.

Thành phần 1: 4 ml enzym kiểu đại hoặc đột biến EGFR

Thành phần 2: 2 ml dung dịch hợp chất

Thành phần 3: 4 ml peptit được đánh dấu ATP và biotin

Phản ứng enzym được bắt đầu bằng cách trộn Thành phần 1 và Thành phần 2 trước, và sau đó bổ sung thành phần 3. Sau khi phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ 37°C, 10 ml dung dịch đo bao gồm streptavidin-XL665 do Cisbio cung cấp và kháng thể kháng phosphotyrosin được đánh dấu europi được bổ sung vào dung dịch phản ứng enzym và phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Cuối cùng, tỉ lệ giá trị huỳnh quang 615 nm và 665 nm đạt được bằng cách sử dụng thiết bị Envision của Perkin-Elmer, và hoạt tính enzym được đo định lượng, nhờ đó khả năng ức chế của hợp chất được xác định. Các giá trị đo được ở bảy nồng độ của hợp chất đã được phân tích bằng cách sử dụng chương trình Prism (phiên bản 5.01, Graphpad Software, Inc.) là chỉ dẫn khả năng ức chế, và giá trị IC₅₀ của hợp chất cũng được tính toán.

[Bảng 4]

Ví dụ	EGFR wt. IC ₅₀ (μM)	EGFR del19 IC ₅₀ (μM)	EGFR del19/T790M IC ₅₀ (μM)	EGFR del19/T790M/C797S IC ₅₀ (μM)
1	2,1	0,020	0,016	0,015
2	0,73	0,012	0,012	0,003

3	0,84	0,018	0,005	0,002
4	nd	nd	nd	0,72
5	4,3	0,033	0,013	0,014
6	0,39	0,026	0,010	0,011
7	>10	0,079	0,038	0,002
8	nd	nd	nd	0,36
9	nd	nd	nd	0,093
10	0,43	0,0007	0,004	0,0002
11	0,28	0,0078	0,0031	0,006
12	1,2	0,022	0,13	0,002
13	1,9	0,013	0,25	0,033
14	1,4	0,006	0,095	0,034
15	nd	nd	nd	0,33
16	5,4	0,044	0,34	0,023
17	0,6	0,004	0,078	0,012
18	0,97	0,013	0,092	0,03
19	0,7	0,0007	0,069	0,042
20	nd	nd	nd	0,3
21	0,16	0,0001	0,014	0,005
22	0,26	0,0004	0,031	0,0008
23	2,7	0,025	0,032	0,029
24	0,82	0,003	0,064	0,012
25	0,3	0,0002	0,018	0,009
26	nd	nd	nd	0,11
27	0,28	0,0003	0,021	0,001
28	0,64	0,0009	0,027	0,009
29	1,2	0,005	0,004	0,007
30	1,8	0,024	0,034	0,003
31	0,58	0,036	0,029	0,007
32	1,3	0,004	0,16	0,014
33	nd	nd	nd	<0,001

34	nd	nd	nd	<0,001
35	0,027	0,0011	0,0083	<0,001
36	nd	nd	nd	0,0003
37	0,0028	0,0071	0,0027	0,0002
38	nd	nd	nd	0,0005
39	nd	nd	nd	0,0003
40	nd	nd	nd	0,0004
41	nd	nd	nd	0,0002
42	nd	nd	nd	0,0003
43	nd	nd	nd	0,0006

Trong Bảng 4 trên, nd nghĩa là không có dữ liệu.

Như được chỉ ra trong Bảng 4 trên đây, có thể thấy là tất cả các hợp chất được lấy làm ví dụ theo sáng chế cho thấy hiệu quả ức chế hoạt tính EGFR tương đối yếu đối với EGFR kiểu dại, khả năng ức chế cao đối với đột biến EGFR có chọn lọc, cụ thể là đột biến gấp ba, và khả năng ức chế cao đối với EGFR del19/T790M/C797S.

<Ví dụ thực nghiệm 2> Đo khả năng ức chế EGFR Ba/F3 kiểu dại và đột biến EGFR Ba/F3 ở dòng tế bào Ba/F3 của hợp chất có Công thức 1 theo sáng chế (dẫn xuất N2,N4-diphenylpyrimidin-2,4-diamin)

Để xác định khả năng ức chế EGFR Ba/F3 kiểu dại và đột biến EGFR Ba/F3 ở dòng tế bào Ba/F3 của hợp chất có Công thức 1 theo sáng chế, sự thực nghiệm được tiến hành như được mô tả dưới đây. Các kết quả thực nghiệm được thể hiện trong Bảng 5.

Việc đo hoạt tính dòng tế bào EGFR Ba/F3 kiểu dại và đột biến của hợp chất theo sáng chế đã được thực nghiệm bằng cách sử dụng hệ thống CellTiter-Glo do của Promega như thể hiện trong phần dưới đây. Phân tích CellTiter-Glo là phương pháp đo ATP có trong các tế bào ở các điều kiện nuôi cấy tế bào để xác định khả năng tồn tại của tế bào. Các dòng tế bào EGFR Ba/F3 kiểu dại và đột biến EGFR Ba/F3 del19, EGFR Ba/F3 del19/T790M, Ba/F3 del19/T790M/C797S có được bằng cách mua các dòng tế bào do Crown Bioscience, Inc cung cấp. Các dòng tế bào EGFR Ba/F3 kiểu dại và đột biến EGFR Ba/F3 del19, EGFR Ba/F3 del19/T790M, Ba/F3 del19/T790M/C797S được nuôi cấy ở nhiệt độ 37 °C, lồng ấp 5% CO₂ bằng cách bổ sung puromycin 1µg vào môi trường RPMI chứa FBS 10%, penixilin-streptomycin 1% .

Việc phân tích hiệu quả khả năng ức chế EGFR của hợp chất được thực hiện dựa trên

việc phân tích công thức phản ứng dưới đây.

2500 tế bào/90 μ l được nuôi cấy bằng cách chuyển sang đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng, và sau 24 giờ, được xử lý bởi hợp chất có Công thức 1 ở các nồng độ 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 (μ M). Sau khi phản ứng trong 72 giờ, đĩa được xử lý bởi hợp chất được giữ nguyên trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh, và sau đó, tiếp tục được xử lý bởi 100 μ l thuốc thử, và lắc trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Cuối cùng, tỉ lệ giá trị huỳnh quang 570 nm đạt được bằng cách sử dụng thiết bị và được đo định lượng, nhờ đó khả năng ức chế của hợp chất được xác định. Các giá trị đo được ở tám nồng độ của hợp chất được phân tích bởi chương trình Prism (phiên bản 5.01, Graphpad Software, Inc.) là chỉ dẫn khả năng ức chế, và giá trị IC_{50} của hợp chất cũng được tính toán.

[Bảng 5]

Ví dụ	Ba/F3 EGFR wt. IC_{50} (μ M)	Ba/F3 EGFR del19 IC_{50} (μ M)	Ba/F3 EGFR del19/T790M IC_{50} (μ M)	Ba/F3 EGFR del19/T790M/C797S IC_{50} (μ M)
1	>15	6,6	7,1	nd
2	2,8	3,8	1,8	2,4
3	4,1	1	1,2	1,6
5	2,4	0,26	0,57	0,79
6	>15	6,4	9	5,8
7	3,4	0,47	1,6	3,3
10	1	0,18	0,099	0,063
11	0,34	0,0047	0,031	0,038
12	0,32	0,33	0,38	0,08
13	4,4	0,98	0,65	1,5
14	0,75	0,5	0,54	0,11
16	>10	>10	2,3	>10
17	2,1	2,2	1,7	0,68
18	4,4	2,7	1,4	2
19	3,1	1,1	0,66	0,97
21	2,2	3,6	0,55	1,7
22	nd	0,9	0,39	1,3

24	>10	0,45	0,32	0,41
25	0,34	0,21	0,78	0,027
27	nd	1,1	0,94	>10
28	1,4	1,4	0,69	1,7
29	2,8	1,9	2,1	2,9
30	5,4	0,68	0,85	2,7
32	8	1,9	1,3	3,3
33	nd	nd	nd	0,12
34	nd	nd	nd	0,16
35	nd	nd	nd	0,084
36	nd	nd	nd	0,93
37	nd	nd	nd	0,099
38	nd	nd	nd	0,84
39	nd	nd	nd	0,68
40	nd	nd	nd	0,5

Trong Bảng 5 trên đây, nd nghĩa là không có dữ liệu.

Như được chỉ ra trong Bảng 5 trên đây, có thể xác định các hợp chất được lấy làm ví dụ theo sáng chế cho thấy khả năng ức chế cao đối với đột biến EGFR đột biến gấp ba, bao gồm EGFR del19/T790M/C797S.

Ngoài ra, có thể thấy là các hợp chất được lấy làm ví dụ theo sáng chế chỉ ra khả năng ức chế hoạt tính tương đối yếu đối với EGFR kiểu đại trong dòng tế bào Ba/F3 và khả năng ức chế cao đối với đột biến EGFR có chọn lọc, đột biến bộ ba, bao gồm EGFR del19/T790M/C797S.

<Ví dụ thực nghiệm 3> Đo khả năng ức chế kinaza FLT của hợp chất có Công thức 1 theo sáng chế (Dẫn xuất N2,N4-diphenylpyrimidin-2,4-diamin)

Để xác định khả năng ức chế kinaza FLT của hợp chất có Công thức 1 theo sáng chế, là kinaza được biết là có liên quan đến bệnh lý huyết học ác tính, thực hiện thử nghiệm như mô tả dưới đây. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 5 dưới đây.

Hoạt tính được ức chế đối với kinaza FLT, như FLT1, FLT3, FLT4 kiểu đại, và các dạng đột biến FLT3, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q) đã được đo.

Phương pháp thử nghiệm cụ thể được mô tả dưới đây.

Việc ức chế kinaza FLT3 được thực hiện bằng phương pháp scan KINOME (DiscoverX Inc.). Phương pháp scan KINOME bao gồm các quy trình sau đây. Thể thực khuẩn T7 được đánh dấu kinaza FLT được nuôi cấy và cho gây nhiễm E. coli thu được từ BL21. Sau khi gây nhiễm E. coli trong điều kiện MOI là 0,4 (multiplicity of infection: bội số gây nhiễm), nuôi cấy trong 90 đến 150 phút ở nhiệt độ 32°C để ly giải E. coli. Mảnh vụn tế bào được loại bỏ bằng cách ly tâm và lọc, và protein kinaza ở trong dịch nổi được thu giữ. Ngoài ra, protein kinaza được đánh dấu ADN được dùng để thực hiện phép đo qPCR. Các hạt từ tính được đánh dấu bằng streptavidin được xử lý bởi hợp chất chuẩn được đánh dấu biotin và phản ứng trong 30 phút. Các hạt thu được được sử dụng làm các hạt ái lực để đo hoạt tính kinaza. Phản ứng kết hợp được bắt đầu bằng cách trộn protein kinaza, các hạt ái lực liên kết với phối tử, và hợp chất. Trong trường hợp này, dung dịch đệm được sử dụng là SeaBlock 20% , 0,17x PBS, Tween 20 0,05%, DTT 6mM. Tất cả các phản ứng được thể hiện với thể tích là 20 ul trên đĩa 384 giếng. Sau khi phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh, các hạt được tẩy rửa bởi dung dịch chứa 1x PBS, 0,05 % Tween 20. Cuối cùng, liên kết kinaza với các hạt được rửa giải bằng cách sử dụng 1x PBS, 0,05 % Tween 20, 0,5 uM hợp chất chuẩn không được đánh dấu biotin. Từ tính của hợp chất thử nghiệm được đo gián tiếp bằng cách xác định số lượng kinaza được rửa giải bởi kỹ thuật qPCR.

[Bảng 6]

Ví dụ	Ký hiệu gen	Bộ điều chỉnh	Kd (nM)
10	FLT1	>	10000
10	FLT3	=	3,7
10	FLT3(D835H)	=	38
10	FLT3(D835V)	=	0,29
10	FLT3(D835Y)	=	4,2
10	FLT3(ITD)	=	18
10	FLT3(ITD,D835V)	=	0,32
10	FLT3(ITD,F691L)	=	1,1
10	FLT3(K663Q)	=	39
10	FLT3(N841I)	=	6,5
10	FLT3(R834Q)	=	33

10	FLT4	=	200
11	FLT1	=	910
11	FLT3	=	1,2
11	FLT3(D835H)	=	1,8
11	FLT3(D835V)	=	0,082
11	FLT3(D835Y)	=	1,5
11	FLT3(ITD)	=	4,2
11	FLT3(ITD,D835V)	=	0,16
11	FLT3(ITD,F691L)	=	0,27
11	FLT3(K663Q)	=	20
11	FLT3(N841I)	=	3,8
11	FLT3(R834Q)	=	19
11	FLT4	=	81

Như được chỉ ra trong Bảng 6 trên đây, có thể xác định các hợp chất theo Ví dụ 10 và 11 của sáng chế cho thấy khả năng ức chế tốt hơn đối với kinaza FLT 3 có chọn lọc khi so sánh với FLT 1 và FLT 4, và cũng chỉ ra khả năng ức chế cao đối với FLT3 kiểu đại, cũng như các dạng đột biến FLT3, như FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q).

<Ví dụ thực nghiệm 4> Đánh giá hoạt tính trên dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S khi sử dụng kết hợp

Để khẳng định hoạt tính tế bào đối với dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S khi sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với một dược chất thông thường, cetuximab được sử dụng ở dạng liều pháp đơn hoặc liều pháp kết hợp với hóa trị liệu chống ung thư trong điều trị ung thư trực kết tràng di căn, ung thư biểu mô vảy đầu và cổ di căn và các dạng tương tự được sử dụng để đánh giá hoạt tính tế bào của việc sử dụng kết hợp.

Cụ thể là, brigatinib được sử dụng làm dược chất đối chứng và từng liều brigatinib 30nM, hợp chất của ví dụ 10 theo sáng chế 30nM và hợp chất của ví dụ 11 15M được sử dụng cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S kết hợp với 10 μ g cetuximab, là một kháng thể đơn dòng. Mức độ sống tế bào được đo như được thể hiện trong các hình vẽ từ Fig.1 đến 4.

Ngoài ra, khi sử dụng mỗi liều brigatinib, các hợp chất của các ví dụ 10 và 11 theo sáng chế ở nồng độ 30, 100, 300, 1000nM, riêng rẽ hoặc kết hợp với 10 μ g cetuximab, hoạt tính tín hiệu phụ đối với dòng tế bào F3 Del19/T790M/C797S được đánh giá và các kết quả được thể hiện trong các hình vẽ từ Fig.5 đến 7.

Fig. 1 là biểu đồ thể hiện tỉ lệ sống tương đối của tế bào khi sử dụng brigatinib kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S (tính theo kiểm định t-test của phần mềm sigmaPlot (**P<0,001, *P>0,01)).

Fig. 2 là biểu đồ thể hiện tỉ lệ sống tương đối của tế bào khi sử dụng hợp chất của ví dụ 10 kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S (tính theo kiểm định t-test của phần mềm sigmaPlot (**P<0,001, *P>0,01)).

Fig. 3 là biểu đồ thể hiện tỉ lệ sống tương đối của tế bào khi sử dụng hợp chất của ví dụ 11 kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S (tính theo kiểm định t-test của phần mềm sigmaPlot (**P<0,001, *P>0,01)).

Fig. 4 là biểu đồ thể hiện tỉ lệ sống tương đối của tế bào khi sử dụng riêng cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S (tính theo kiểm định t-test của phần mềm sigmaPlot (**P<0,001, *P>0,01)).

Fig. 5 thể hiện một hoạt tính là dấu hiệu phụ khi sử dụng brigatinib riêng biệt hoặc kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Fig. 6 thể hiện một hoạt tính là dấu hiệu phụ khi sử dụng hợp chất của ví dụ 10 riêng biệt hoặc kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Fig. 7 thể hiện một hoạt tính là dấu hiệu phụ khi sử dụng hợp chất của ví dụ 11 riêng biệt hoặc kết hợp với cetuximab cho dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S.

Như được thể hiện trong các hình vẽ từ Fig 1 đến 4, có thể thấy là các hợp chất của các ví dụ 10 và 11 theo sáng chế có mức độ sống tế bào thấp hơn ít nhất 30% so với cetuximab đối với dòng tế bào Ba/F3 Del19/T790M/C797S khi sử dụng riêng một mình, và cho thấy mức độ sống tế bào giảm ít nhất 50% khi sử dụng kết hợp với cetuximab so với khi sử dụng một mình, và do vậy, cho thấy khả năng diệt tế bào ung thư theo chương trình siêu việt ở dòng tế bào có đột biến bộ ba EGFR ngay cả khi được sử dụng một mình, cũng như, cho thấy hiệu quả chống ung thư tăng đáng kể khi sử dụng kết hợp với một dược chất thông thường.

Cụ thể là, có thể thấy là các hợp chất của các ví dụ 10 và 11 theo sáng chế có mức độ sống tế bào giảm ít nhất 20% so với khi sử dụng một mình brigatinib, là một dược chất thông thường khi kết hợp với cetuximab, và do vậy, thể hiện khả năng chống ung thư siêu việt so với brigatinib.

Như thể hiện trong các hình Fig.5 và 6, có thể thấy rằng các hợp chất của các ví dụ 10 và 11 theo sáng chế thể hiện hoạt tính phụ thuộc vào nồng độ ở pERK, pAKT, pS6, là các dấu hiệu phụ EGFR, ngay cả khi sử dụng một mình, cũng như thể hiện hoạt tính siêu việt khi sử dụng kết hợp với cetuximab.

Cụ thể là, có thể thấy là các hợp chất của các ví dụ 10 và 11 theo sáng chế có hoạt tính siêu việt so với khi sử dụng brigatinib, là một dược chất thông thường, kết hợp với cetuximab, và do vậy, thể hiện khả năng chống ung thư siêu việt so với brigatinib.

Do đó, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế cao đối với đột biến EGFR, và do vậy, có thể được sử dụng một cách hiệu quả để điều trị bệnh ung thư có đột biến EGFR, như EGFR del19, EGFR del19/T790M, EGFR del19/T790M/C797S, EGFR L858R, EGFR L858R/T790MS, EGFR L858R/T790M/C797S và các dạng tương tự. Cụ thể là, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế siêu việt đáng kể đối với EGFR del19/T790M/C797S hoặc EGFR L858R/T790M/C797S, là đột biến bộ ba, và do vậy, có thể được sử dụng một cách hiệu quả để điều trị bệnh ung thư có EGFR del19/T790M/C797S hoặc EGFR L858R/T790M/C797S.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế cao đối với FLT 3 và đột biến của nó, như FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD, D835V), FLT3(ITD, F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I) hoặc FLT3(R834Q), và do vậy, có thể được sử dụng một cách hiệu quả để điều trị bệnh ung thư liên quan đến hoạt tính của FLT 3 hoặc một dạng đột biến của FLT 3, đặc biệt là bệnh máu ác tính.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế thể hiện tác dụng hiệp đồng khi sử dụng kết hợp với một dược chất thông thường, và do vậy, có thể có hiệu quả khi sử dụng kết hợp với một dược chất thông thường.

< Ví dụ bào chế 1> Bào chế Thuốc bột

Hợp chất có công thức 1 2 g

Lactosa 1 g

Thuốc bột được điều chế bằng cách trộn các thành phần nêu trên và nạp vào túi kín khí.

< Ví dụ bào chế 2> Bào chế Viên nén

Hợp chất có công thức 1 100 mg

Tinh bột ngô 100 mg

Lactosa 100 mg

Magiê stearat 2 mg

Viên nén này được bào chế bằng cách trộn các thành phần nêu trên và sau đó dập viên nén theo các phương pháp thông thường để sản xuất viên nén.

< Ví dụ bào chế 3> Bào chế Viên nang

Hợp chất có công thức 1 100 mg

Tinh bột ngô 100 mg

Lactosa 100 mg

Magiê stearat 2 mg

Viên nang này được điều chế bằng cách trộn các thành phần nêu trên và sau đó nạp vào vỏ gelatin theo các phương pháp thông thường để sản xuất viên nang.

< Ví dụ bào chế 4> Bào chế Thuốc tiêm

Hợp chất có công thức 1 100 mg

Mannitol 180 mg

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 26 mg

Nước chung cất 2974 mg

Thuốc tiêm được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần nêu trên với hàm lượng nêu trên theo các phương pháp sản xuất thuốc tiêm thông thường.

< Ví dụ điều chế 5> Điều chế Thực phẩm hỗ trợ sức khỏe

Hợp chất có công thức 1 500 ng

Hỗn hợp vitamin lượng vừa đủ

Vitamin A axetat 70 mg

Vitamin E 1,0 mg
 Vitamin 0,13 mg
 Vitamin B2 0,15 mg
 Vitamin B6 0,5 mg
 Vitamin B12 0,2 mg
 Vitamin C 10 mg
 Biotin 10 mg
 Nicotinamit 1,7 mg
 Folic axit 50 mg
 Canxi pantothenat 0,5 mg
 Hỗn hợp khoáng lượng vừa đủ
 Ferrous sulfate 1,75 mg
 Zinc oxit 0,82 mg
 Magiê cacbonat 25,3 mg
 Kali dihydro phosphat 15 mg
 Canxi hydro phosphat 55 mg
 Kali xitrat 90 mg
 Canxi cacbonat 100 mg
 Magiê clorua 24,8 mg

Về tỉ lệ thành phần của hỗn hợp vitamin và khoáng, là các thành phần này tương đối thích hợp để làm thực phẩm hỗ trợ sức khỏe, được trộn theo các ví dụ được ưu tiên, nhưng tỉ lệ trộn có thể được chỉnh sửa tùy ý theo thực tế. Theo các phương pháp thông thường để sản xuất thực phẩm hỗ trợ sức khỏe, các thành phần nêu trên được trộn và sau đó được tạo thành dạng hạt, và có thể được sử dụng để điều chế thực phẩm hỗ trợ sức khỏe theo các phương pháp thông thường.

<Ví dụ điều chế 6> Điều chế Đồ uống hỗ trợ sức khỏe

Hợp chất có công thức 1 500 ng

Axit xitric 1000 mg

Oligosacarit 100 g

Dịch cùi đào Nhật 2 g

Taurin 1 g

Nước tinh chế được cho vào đến tổng thể tích là 900 ml

Theo phương pháp thông thường để sản xuất đồ uống hỗ trợ sức khỏe, các thành phần nêu trên được trộn, sau đó được khuấy và gia nhiệt ở 85°C trong khoảng 1 giờ và sau đó dung dịch thu được được lọc, đóng vào chai tiệt trùng, hàn kín, tiệt trùng và bảo quản trong tủ lạnh và được sử dụng để điều chế các chế phẩm đồ uống hỗ trợ sức khỏe.

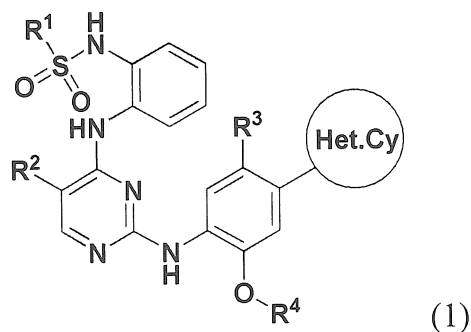
Về tỉ lệ thành phần, các thành phần tương đối thích hợp để sử dụng cho đồ uống ưa thích được trộn theo các ví dụ được ưu tiên, nhưng tỉ lệ này có thể được chỉnh sửa tùy ý trong thực tế theo sở thích vùng miền và tôn giáo, như yêu cầu của tầng lớp, yêu cầu quốc gia, mục đích sử dụng và các yếu tố tương tự.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Hợp chất N2,N4-diphenylpyrimidin-2,4-diamin theo sáng chế có thể được sử dụng một cách hiệu quả để điều trị bệnh ung thư, đặc biệt là bệnh ung thư có đột biến EGFR hoặc ung thư có FLT3 hoặc đột biến của nó.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức 1:



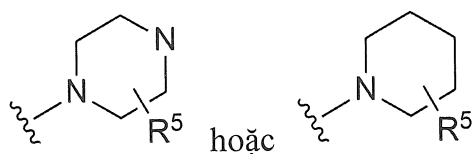
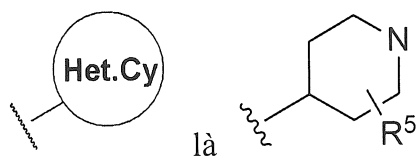
trong đó,

R^1 là CH_3 hoặc NH_2 ,

R^2 là hydro, halogen, metoxy hoặc metyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

R^3 là hydro, halogen hoặc C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R^4 là C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và



trong đó R^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxy C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, axetyl, $-NR^aR^b$, morpholinyl, pyrrolidinyl, và piperidinyl hoặc piperazinyl không được thế hoặc được thế, trong đó R^a và R^b độc lập là hydro, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, axetyl, hydroxy C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-3} alkoxy C_{1-2} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, di C_{1-3} alkylamino C_{1-2} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và piperidinyl

hoặc piperazinyl không được thế có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxy C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, axetyl, và C_{1-5} alkoxycarbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ R^1 là CH_3 .

3. Hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ R^1 là NH_2 .

4. Hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ:

R^2 là hydro, F, Cl, Br, metoxy hoặc metyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều flo;

R^3 là hydro, F, Cl hoặc C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và

R^4 là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

5. Hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ:

R^2 là hydro, Cl, Br, metyl, CF_3 hoặc metoxy;

R^3 là hydro hoặc metyl và

R^4 là metyl.

6. Hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ:

R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, hydroxyetyl, axetyl, $-NR^aR^b$, morpholinyl, pyrrolidinyl, và piperidinyl hoặc piperazinyl không được thế hoặc được thế, trong đó R^a và R^b độc lập là hydro, C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, axetyl, hydroxy C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{1-3} alkoxy C_{1-2} alkyl

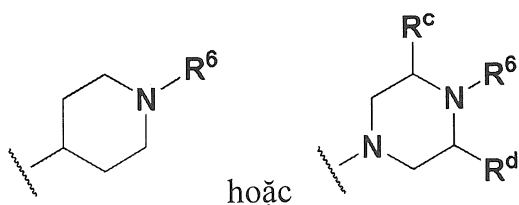
mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc diC₁₋₃alkylaminoC₁₋₂alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và piperidinyl hoặc piperazinyl không được thể có thể được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, axetyl, và tert-butoxycarbonyl.

7. Hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ:

R⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, hydroxyetyl, axetyl, -NR^aR^b, morpholinyl, pyrrolidinyl, và piperidinyl hoặc piperazinyl không được thể hoặc được thể, trong đó R^a và R^b độc lập là hydro, metyl, axetyl, hydroxyetyl, -(CH₂)₂OCH₃ hoặc -(CH₂)₂N(CH₃)₂, và piperidinyl hoặc piperazinyl được thể này có thể được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ nhóm bao gồm metyl, hydroxyetyl, axetyl, và tert-butoxycarbonyl.

8. Hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ:

R⁵ độc lập là hydro, metyl, hydroxyetyl, axetyl, -NR^aR^b, morpholinyl, pyrrolidinyl,

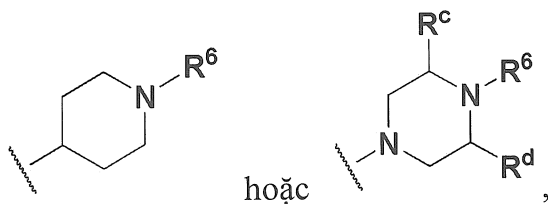


trong đó R^a và R^b độc lập là hydro, metyl, axetyl, hydroxyetyl, -(CH₂)₂OCH₃ hoặc -(CH₂)₂N(CH₃)₂, và R^c và R^d độc lập là hydro, metyl hoặc etyl, và R⁶ độc lập là hydro, metyl, hydroxyetyl, axetyl hoặc tert-butoxycarbonyl.

9. Hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ

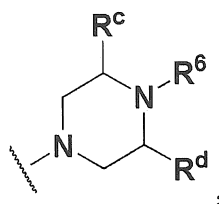
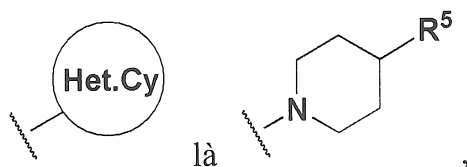
R⁵ độc lập là hydro, metyl, hydroxyetyl, axetyl, -NH₂, -NH(CH₃), -NH(C=O)CH₃, -NH(CH₂)₂OH, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂,

morpholiny, pyrrolidiny,



trong đó R^c và R^d độc lập là hydro hoặc metyl và R^6 độc lập là hydro, metyl, hydroxyetyl, axetyl hoặc tert-butoxycacbonyl.

10. Hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ:



trong đó R^5 độc lập là $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ hoặc

trong đó R^c và R^d độc lập là hydro và R^6 là metyl.

11. Hợp chất, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức 1 được chọn từ một trong số các hợp chất dưới đây:

<1>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<2>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxý-5-metyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<3>

N-(2-((5-bromo-2-((2-metoxý-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

phenyl)metansulfonamid;

<4>

N-(2-((5-metoxi-2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid;

<5>

N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)-5-(triflometil)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid;

<6>

4-(4-((5-clo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxifenil)piperidin;

<7>

4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxifenil)piperidin;

<8>

N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino))-5-metilpyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid;

<9>

N-(2-((2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid;

<10>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid;

<11>

N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-yl)-2-metoxifenil)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid;

<12>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid;

<13>

N-(2-((5-clo-2-((4-(1-(2-hidroxyetil)piperidin-4-yl)-2-metoxifenil)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamid;

n-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<14>

N-(2-((5-clo-2-((4-(1'-(2-hydroxyetyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxypyphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<15>

N-(2-((2-((4-(1-axetyl piperidin-4-yl)-2-metoxypyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<16>

N-(2-((2-((4-([1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxypyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<17>

N-(2-((5-clo-2-((2-metox-4-(1'-metyl-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<18>

N-(2-((2-((4-(1'-axetyl-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-2-metoxypyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<19>

N-(2-((2-((4-(4-(4-axetyl piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxypyphenyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<20>

tert-butyl

4-(1-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxypyphenyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat;

<21>

N-(2-((5-clo-2-((2-metox-4-(4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<22>

N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxypyphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<23>

N-(2-((5-clo-2-((2-metox-4-(piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

nyl)metansulfonamit;

<24>

N-(2-((2-((4-(4-(1-axetylperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-metoxyphehyl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<25>

N-(2-((5-clo-2-((2-metox-4-(4-(1-metylperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<26>

tert-butyl-4-(4-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphehyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-cacboxylat;

<27>

N-(2-((5-clo-2-((2-metox-4-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<28>

N-(2-((5-clo-2-((2-metox-4-(4-metylperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<29>

4-(4-((5-clo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphehyl)piperazin;

<30>

4-(4-((5-bromo-4-((2-(sulfamoylamino)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxyphehyl)piperazin;

<31>

N-(2-((2-((2-metox-4-(piperazin-4-yl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<32>

N-(2-((5-clo-2-((2-metox-4-morpholinophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<33>

N-(2-((5-clo-2-((4-(4-((3R,5S)-3,5-dimetylperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-metoxyphe

nyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<34>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-morpholinopiperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<35>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<36>

(N-(2-((5-clo-2-((4-(4-(dimetylamo)piperidin-1-yl)-2-metoxo)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamit;

<37>

(N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-(4-metyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)sulfamit;

<38>

N-(2-((2-((4-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-metoxo)phenyl)amino)-5-clo)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<39>

N-(1-(4-((5-clo-4-((2-(metylsulfonamido)phenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metoxo)phenyl)piperidin-4-yl)axetamit;

<40>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-(metylamo)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<41>

N-(2-((5-clo-2-((4-(4-((2-hydroxyetyl)amino)piperidin-1-yl)-2-metoxo)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

<42>

N-(2-((5-clo-2-((2-metoxo-4-(4-((2-metoxoetyl)amino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit và

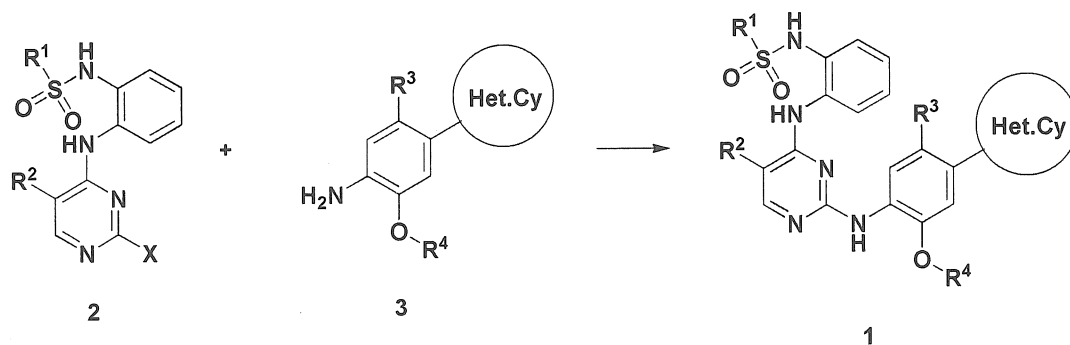
<43>

N-(2-((5-clo-2-((4-(4-((2-(dimetylamo)etyl)amino)piperidin-1-yl)-2-metoxo)phenyl)a

mino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)metansulfonamit.

12. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 theo điểm 1, bao gồm bước cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với hợp chất có công thức 3 để điều chế hợp chất có công thức 1, được nêu trong sơ đồ phản ứng 1:

[Sơ đồ phản ứng 1]



trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và Het.Cy như được xác định trong công thức 1 theo điểm 1 và

X là halogen.

13. Dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 làm hoạt chất.

14. Thực phẩm chức năng hỗ trợ sức khỏe để ngăn ngừa hoặc làm giảm nhẹ bệnh ung thư, chứa hợp chất có công thức 1, chất đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 làm hoạt chất.

Fig. 1

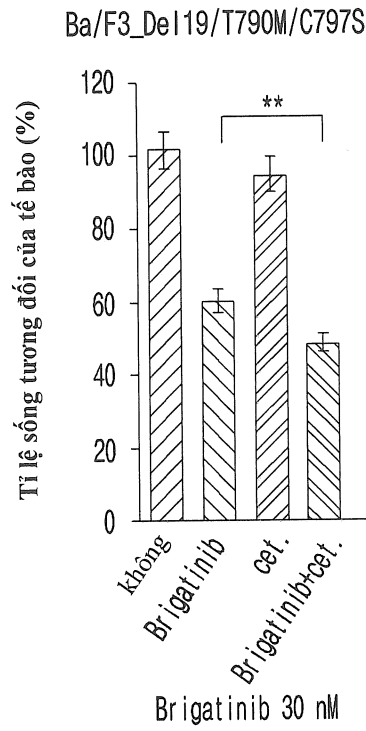


Fig. 2

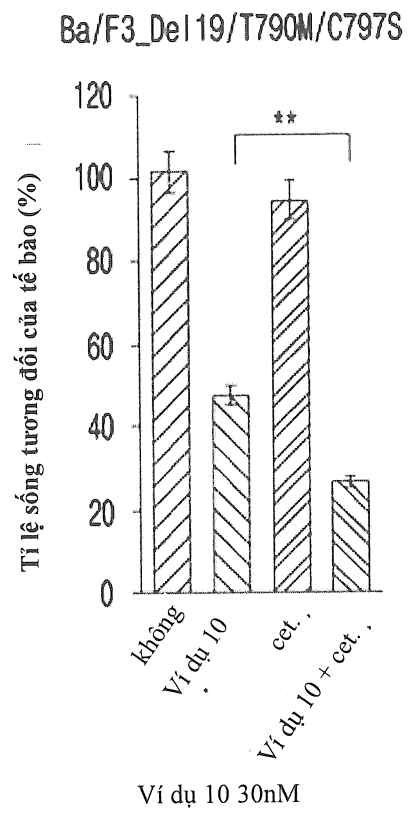


Fig. 3

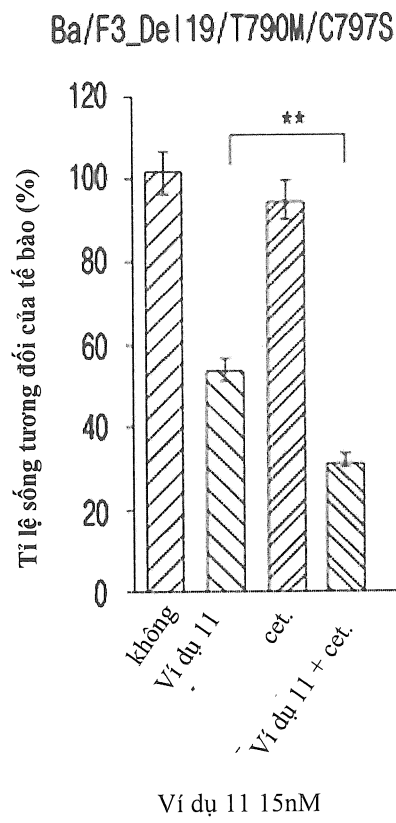


Fig. 4

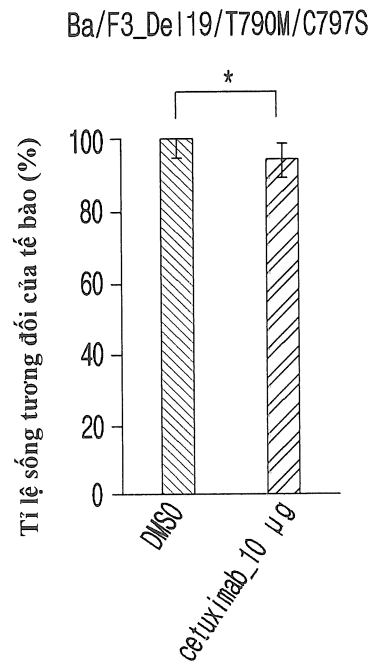


Fig. 5

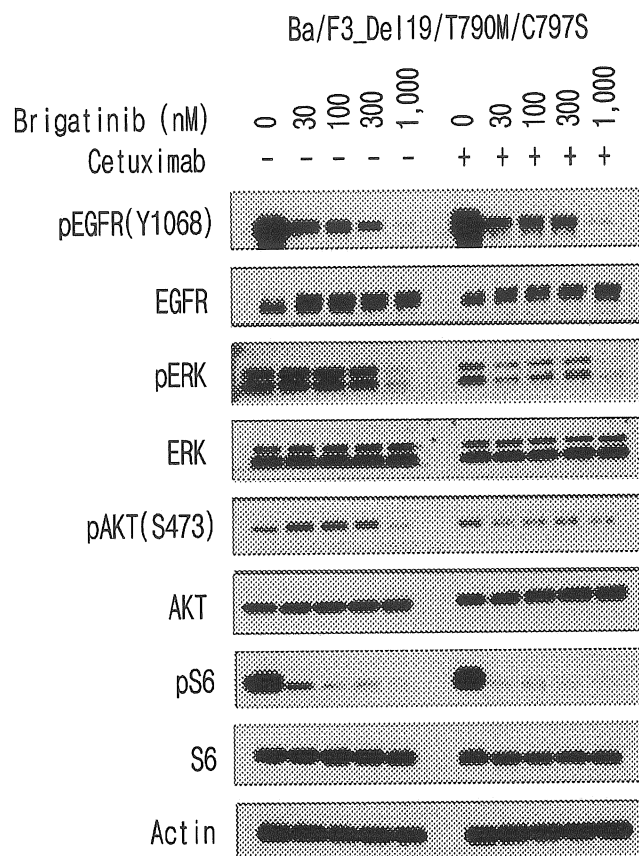


Fig. 6

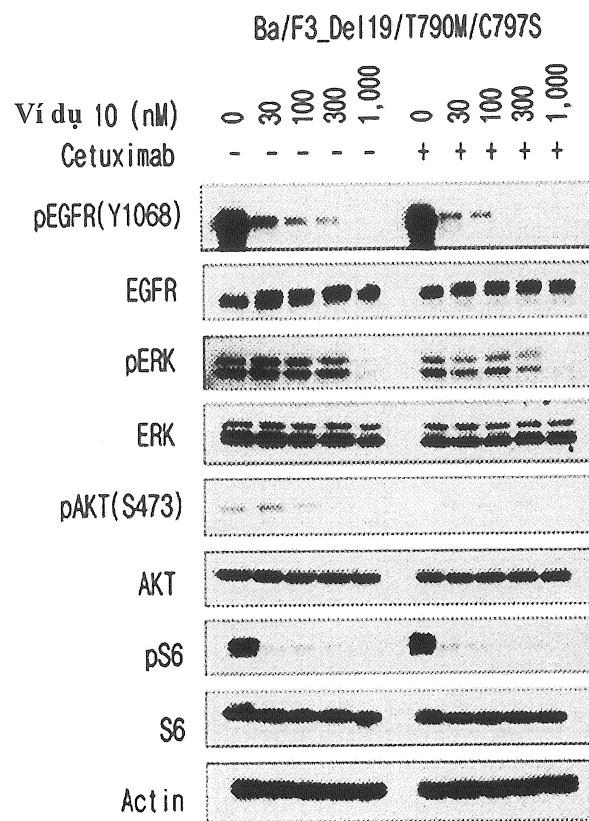


Fig. 7

