



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0047682
(51)^{2020.01} C07D 401/12; C07D 417/12; A61K (13) B
31/4439

(21) 1-2020-02073 (22) 11/10/2018
(86) PCT/KR2018/011913 11/10/2018 (87) WO 2019/074275 18/04/2019
(30) 10-2017-0131349 11/10/2017 KR
(45) 25/06/2025 447 (43) 25/06/2020 387A
(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
35-14, Jeyakgongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623,
Republic of Korea
(72) KIM, Wol-Young (KR); PARK, Jung-Eun (KR); BANG, Keuk-Chan (KR); PARK,
Joon-Seok (KR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PHENYLPYRIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-02073

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất phenylpyridin có công thức hóa học 1 và dược phẩm chứa hợp chất này, và hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh tự miễn hoặc bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất phenylpyridin hữu ích làm chất ức chế BTK (Bruton's Tyrosine Kinase) và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

BTK (Bruton's Tyrosine Kinase) và ITK (Interleukin-2 Tyrosine Kinase), là loại tyrosin kinaza, cùng với Tec (tyrosin kinaza được biểu hiện trong caxinom tế bào gan), RLK (kinaza lympho bào không hoạt động - Resting Lymphocyte Kinase) và BMX (gen tyrosin kinaza tủy xương trên nhiễm sắc thể X - Bone-Marrow tyrosine kinase gene on chromosome X), mà không có thụ thể và hoạt động trên các đáp ứng miễn dịch khác nhau.

BTK đóng vai trò làm chất điều hòa sự phát triển tế bào B sớm cũng như sự hoạt hóa tế bào B trưởng thành, sự truyền tín hiệu và sự sống sót. Tế bào B được truyền tín hiệu bằng thụ thể tế bào B (BCR) nhận diện kháng nguyên được gắn vào bề mặt của tế bào nhận diện kháng nguyên và được hoạt hóa thành tế bào sản xuất kháng thể trưởng thành. Tuy nhiên, sự truyền tín hiệu khác thường thông qua BCR dẫn đến sự tăng sinh bất thường của tế bào B và sự hình thành của các tự kháng thể bệnh học, và nhờ đó có thể gây ra bệnh ung thư, các bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Do đó, trong sự tăng sinh bất thường của tế bào B, sự truyền tín hiệu thông qua BCR có thể bị phong bế khi BTK thiếu hụt. Do đó, sự ức chế BTK có thể phong bế các quá trình bệnh qua trung gian tế bào B, và việc sử dụng các chất ức chế BTK có thể là hướng tiếp cận hữu ích để điều trị các bệnh qua trung gian tế bào B.

Ngoài ra, BTK có thể được biểu hiện bằng cách tế bào khác mà có liên quan đến bệnh ngoài các tế bào B. Ví dụ, BTK là các thành phần quan trọng đối

với sự truyền tín hiệu Fc-gama trong các tế bào tủy xương, và được biểu hiện bởi các tế bào mast. Cụ thể, các tế bào mast do sự thiếu hụt BTK trong tủy xương gây ra thể hiện sự mất hạt do kháng nguyên gây ra bị suy yếu, và sự ức chế hoạt tính của BTK đã được biết là hữu ích để điều trị đáp ứng tế bào mast bệnh học như bệnh dị ứng và bệnh hen (Iwaki et al. *J. Biol Chem.* 2005 280: 40261). Ngoài ra, đã biết rằng bạch cầu đơn nhân to từ các bệnh nhân XLA, trong đó hoạt tính của BTK không có mặt, làm giảm sự sản xuất TNF alpha tiếp theo sự kích thích và do đó bệnh viêm được trung gian bởi TNF alpha có thể được ức chế bởi các chất ức chế BTK (xem, Horwood et al., *J. Exp. Med.* 197: 1603, 2003).

ITK không chỉ được biểu hiện trong các tế bào T mà còn trong các tế bào NK và các tế bào mast, và đóng vai trò quan trọng trong sự tăng sinh và sản xuất tế bào T của các xytokin quan trọng như IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 và IL-17 (Schaeffer et al. *Nat. Immune* 2001,2, 1183; Fowell et al. *Immunity*, 1999, 11, 399). Các tế bào T được hoạt hóa bằng sự truyền tín hiệu TCR, và các tế bào T được hoạt hóa sản xuất xytokin viêm và hoạt hóa các tế bào B và các đại thực bào, gây ra các bệnh tự miễn như RA (Sahu N. et al. *Curr Top Med Chem.* 2009, 9, 690). Trước đây, đã biết rằng các tế bào T được hoạt hóa bằng các tế bào Th1 để gây ra các bệnh RA, nhưng gần đây, đã được báo cáo rằng không chỉ Th17/Treg mà cả các tế bào Th1 cũng đóng vai trò làm sinh bệnh học của RA (J Leipe J. et al. *Arthritis Rheum.* 2010, 62, 2876). Ngoài ra, ITK trước đây đã được phát triển dưới dạng thuốc hướng đích trị liệu miễn dịch như bệnh hen, nhưng không có ITK được phát triển dưới dạng chất trị liệu cho RA (Lo H. Y *Expert Opin Ther Pat.* 2010, 20, 459). Tuy nhiên, mới đây, đã được báo cáo để điều hòa sự phát triển của các tế bào Th17 và Treg thông qua chuột nhắt ITK^{-/-}, và nó có tiềm năng đủ làm đích trị liệu cho RA (Gomez-Rodriguez J. et al. *J. Exp. Med.* 2014, 211, 529).

Trong nghiên cứu bằng cách sử dụng chất ức chế ITK PRN694, nghiên cứu

về sự giảm TNF-alpha mà là xytokin viêm điển hình của bệnh RA, đã được báo cáo, xác nhận khả năng phát triển dưới dạng chất trị liệu cho RA bằng cách điều hòa sự biểu hiện Th17 thông qua sự ức chế ITK (Zhong Y. et al. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 2015, 290, 5960).

Hiện tại, không có trường hợp nào tại đó đã được phát triển dưới dạng chất mà ức chế kép cả BTK và ITK. WO 2008/039218 bộc lộ các dẫn xuất 4-aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidinylpiperidin, và WO2015/061247 bộc lộ các hợp chất theo đây như pyridin, pyrimidin, pyrazin và pyridazin, và WO2014/055934 bộc lộ các dẫn xuất pyrimidinyl phenyl acrylamit làm chất ức chế BTK. WO2005/066335 bộc lộ aminobenzimidazol, WO2005/056785 bộc lộ pyridon, WO2002/050071 bộc lộ các dẫn xuất aminothiazol, và gần đây, WO2014/036016 bộc lộ các dẫn xuất benzimidazol làm chất ức chế ITK.

Bởi vì các vấn đề nêu trên, do kết quả của việc nghiên cứu các hợp chất, các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng hợp chất có công thức cấu tạo hóa học khác với các chất ức chế BTK được báo cáo cho đến nay có tác dụng ức chế kép hoạt tính của cả BTK và ITK hoàn hảo, nhờ đó hoàn thiện sáng chế. Các hợp chất thuộc về sáng chế chủ yếu có hoạt tính ức chế BTK và ITK, nhưng không loại trừ khả năng thể hiện tác dụng dược lý làm chất có hiệu quả bằng môi trường cơ thể đặc biệt hoặc bằng sản phẩm của quy trình chuyển hóa, sau khi hấp thụ vào trong cơ thể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

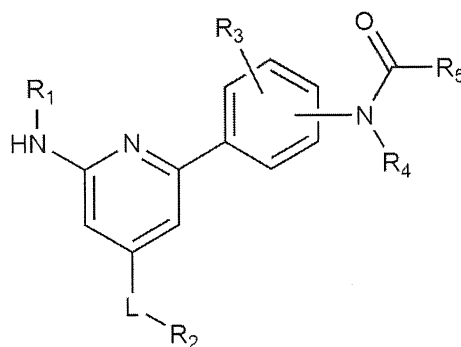
Vấn đề kỹ thuật

Để khắc phục các vấn đề nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất phenylpyridin hữu ích làm chất ức chế BTK, và dược phẩm chứa hợp chất này.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học 1 sau đây, hoặc muối được dụng của nó:

Công thức hóa học 1



trong đó, trong công thức hóa học 1,

R₁ là -CO-(C₁₋₄ alkyl); -CO-(C₃₋₆ xycloalkyl); -CONH-(C₁₋₄ alkyl); hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh gồm từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm gồm N, O và S, với điều kiện là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử N,

heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế hoặc không được thế bằng C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, phenoxyphenyl, -(C₁₋₄ alkylen)-(phenyl được thế hoặc không được thế bằng C₁₋₄ alkyl), hoặc -CONH- (phenyl được thế hoặc không được thế bằng C₁₋₄ alkyl và/hoặc halogen),

L là một liên kết, C₁₋₄ alkylen, hoặc -CO-,

R₂ là hydro; C₁₋₄ alkyl; C₁₋₄ haloalkyl; amino; NH(C₁₋₁₀ alkyl); N(C₁₋₁₀ alkyl)₂; phenyl; pyridinyl; hoặc heteroxycloalkyl được chọn từ nhóm gồm diazefanyl, morpholino, piperazinyl, piperidinyl, và pyrrolidinyl,

heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế bằng C₁₋₄ alkyl, hai C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₄ alkyl được thế bằng C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ hydroxyalkyl, -CO-(C₁₋₄ alkyl), -CO-(C₃₋₆ xycloalkyl), hoặc -CONH-(C₁₋₄ alkyl),

R₃ là hydro, C₁₋₄ alkyl, hoặc halogen,

R₄ là hydro, hoặc C₁₋₄ alkyl, và

R₅ là C₂₋₄ alkenyl, hoặc C₂₋₄ alkynyl.

Tốt hơn là, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có R₁ là isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, thiadiazolyl, hoặc thiazolyl.

Tốt hơn là, R₁ là -CO-(etyl); -CO-(xyclopropyl); -CONH-(metyl); isoxazolyl được thế bằng metyl; oxadiazolyl được thế bằng metyl; pyrazolyl được thế hoặc không được thế bằng metyl, etyl, xyclopropyl, xyclopentyl, phenyl, phenoxyphenyl, metylbenzyl, 1-(metylphenyl)etyl, hoặc phenetyl; pyridinyl không được thế; thiadiazolyl được thế hoặc không được thế bằng metyl; hoặc thiazolyl được thế bằng metyl, triflometyl, hoặc -CONH- (phenyl được thế bằng metyl và clo).

Tốt hơn là, L là một liên kết, metylen, hoặc -CO-.

Tốt hơn là, R₂ là hydro; metyl; triflometyl; dimetylamino; 3,3-dimetylbutan-2-ylamino; phenyl; pyridinyl; diazefanyl được thế bằng metyl; morpholino được thế hoặc không được thế bằng hai metyl; piperazinyl được thế bằng metyl, etyl, propyl, isopropyl, 2,2,2-trifloetyl, xyclopropyl, 2-metoxetyl, 2-hydroxetyl, -CO-(metyl), -CO-(etyl)-, -CO-(isopropyl), -CO-(xyclopropyl), -CONH-(metyl), -CONH-(etyl)-, hoặc -CO-(isopropyl); piperidinyl không được thế; hoặc pyrolodinyl không được thế.

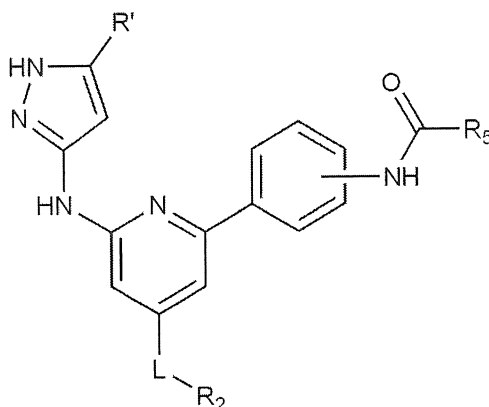
Tốt hơn là, R₃ là hydro, metyl, flo, hoặc clo.

Tốt hơn là, R₄ là hydro, metyl, hoặc etyl.

Tốt hơn là, R₅ là -CH=CH₂, -CH=CHCH₃, hoặc -C≡CH.

Tốt hơn là, công thức hóa học 1 được thể hiện bằng công thức 1-1 sau đây:

Công thức hóa học 1-1



trong đó, trong công thức hóa học 1-1,

R' là hydro, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, phenoxyphenyl, -(C₁₋₄ alkylen)-(phenyl được thế hoặc không được thế bằng C₁₋₄ alkyl), hoặc -CONH-(phenyl được thế hoặc không được thế bằng C₁₋₄ alkyl và/hoặc halogen),

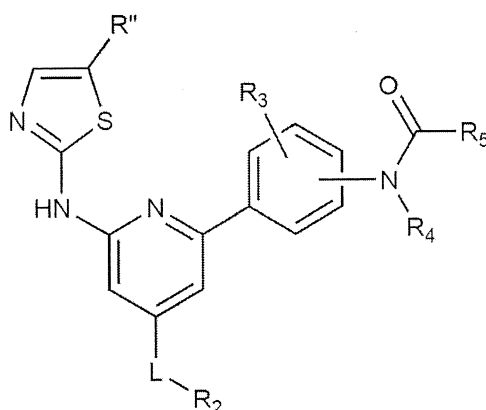
L là một liên kết, C₁₋₄ alkylen, hoặc -CO-,

R₂ là hydro; C₁₋₄ alkyl; C₁₋₄ haloalkyl; amino; NH(C₁₋₁₀ alkyl); N(C₁₋₁₀ alkyl)₂; phenyl; pyridinyl; morpholino; hoặc piperidinyl, và

R₅ là C₂₋₄ alkenyl, hoặc C₂₋₄ alkynyl.

Tốt hơn là, công thức hóa học 1 được thể hiện bằng công thức hóa học 1-2 sau đây:

Công thức hóa học 1-2



trong đó, trong công thức hóa học 1-2,

R'' là C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, hoặc -CONH-(phenyl được thế hoặc không được thế bằng C₁₋₄ alkyl và/hoặc halogen),

L là một liên kết, C₁₋₄ alkylen, hoặc -CO-,

R₂ là C₁₋₄ alkyl; amino; NH(C₁₋₁₀ alkyl); N(C₁₋₁₀ alkyl)₂; pyridinyl; hoặc heteroxycloalkyl được chọn từ nhóm gồm diazefanyl, morpholino, piperazinyl, và pyrrolodiny, và pyrrolodiny,

heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế bằng C₁₋₄ alkyl, hai C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₄ alkyl được thế bằng C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ hydroxyalkyl, -CO-(C₁₋₄ alkyl), -CO-(C₃₋₆ xycloalkyl), hoặc -CONH-(C₁₋₄ alkyl),

R₃ là hydro, C₁₋₄ alkyl, hoặc halogen,

R₄ là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl, và

R₅ là C₂₋₄ alkenyl, hoặc C₂₋₄ alkynyl.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng muối, đặc biệt là các muối được dụng. Dưới dạng muối, muối thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật, như muối cộng axit được tạo ra bằng axit tự do được dụng có thể được sử dụng mà không giới hạn. Thuật ngữ “muối được dụng” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ bất kỳ của hợp chất có công thức hóa học 1, nồng độ của nó là tương đối không độc và vô hại với bệnh nhân và hoạt hóa một cách hiệu quả và tác dụng phụ của nó không làm suy giảm hiệu quả có lợi của hợp chất nêu trên.

Axit hữu cơ và axit vô cơ có thể được sử dụng dưới dạng axit tự do. Các ví dụ về axit vô cơ gồm axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric, axit tartaric và các axit tương tự. Các ví dụ về axit hữu cơ gồm axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit xitric, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanilic, axit hydroiodic và các axit tương tự, nhưng không giới hạn ở đó. Tốt hơn là,

muối có thể là muối hydroclorua.

Ngoài ra, muối kim loại được dụng có thể thu được bằng phương pháp thông thường bằng cách sử dụng bazơ. Ví dụ, hợp chất có công thức hóa học 1 được hòa tan với lượng dư của hydroxit của kim loại kiềm hoặc dung dịch hydroxit của kim loại kiềm thổ, muối không hòa tan được lọc, và phần lọc được làm bay hơi và được làm khô để thu được muối kim loại được dụng. Tại thời điểm này, được ưu tiên đặc biệt để điều chế muối natri, muối kali hoặc muối canxi dưới dạng muối kim loại.

Muối hoặc solvat được dụng của hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian khi điều chế hợp chất có công thức hóa học 1, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

Hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế không chỉ gồm các muối được dụng của nó, mà còn gồm các solvat như hydrat mà có thể được điều chế từ đó, và gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có, nhưng không giới hạn ở đó. Solvat và chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được điều chế từ hợp chất có công thức hóa học 1 bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ngoài ra, hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được điều chế hoặc dưới dạng tinh thể hoặc dưới dạng không phải tinh thể, và khi hợp chất có công thức hóa học 1 được điều chế dưới dạng tinh thể, nó có thể được hydrat hóa hoặc solvat hóa tùy ý. Theo sáng chế, hợp chất có công thức hóa học 1 có thể không chỉ gồm hydrat theo hệ số tỷ lệ, mà còn gồm hợp chất chứa các lượng nước khác nhau. Solvat của hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế gồm cả solvat theo hệ số tỷ lệ và solvat không theo hệ số tỷ lệ.

Các ví dụ điển hình về hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối được dựng của nó là như sau:

- 1) N-(4-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 2) N-(3-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 3) N-(4-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)propiolamit,
- 4) N-(3-(4-benzyl-6-(5-xyclopentyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 5) N-(3-(4-benzyl-6-(5-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 6) N-(3-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)propiolamit,
- 7) N-(3-(4-benzyl-6-(5-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 8) N-(3-(4-benzyl-6-(5-(4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 9) N-(3-(4-benzyl-6-((5-(1-p-tolyletyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 10) N-(3-(4-benzyl-6-(5-phenetyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 11) N-(3-(6-(1H-pyrazol-3-ylamino)-4-benzylpyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 12) N-(3-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 13) N-(3-(6-(5-xyclopentyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 14) N-(3-(6-(5-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-

yl)phenyl)acrylamit,

15) N-(3-(6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

16) N-(3-(4-metyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

17) N-(3-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

18) N-(3-(4-metyl-6-(pyridin-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

19) N-(3-(4-((3,3-dimetylbutan-2-ylamino)metyl)-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

20) 2-(3-acrylamidophenyl)-N-(3,3-dimetylbutan-2-yl)-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)isonicotinamit,

21) 2-(3-acrylamidophenyl)-N,N-dimetyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)isonicotinamit,

22) N-(3-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

23) N-(3-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-phenylpyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

24) N-(3-(6-(5-etyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-metylpyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

25) N-(3-(6-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-metylpyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

26) N-(3-(4-metyl-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

27) N-(3-(6-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

28) N-(3-(6-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

29) N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholin-4-

cacbonyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

30) N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

31) N-(3-(6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

32) N-(3-(6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(piperidin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

33) 2-(6-(3-acrylamidophenyl)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-ylamino)-N-(2-clo-6-metylphenyl)thiazol-5-carboxamit,

34) N-(3-(4-((2,6-dimetylmorpholino)metyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

35) N-(3-(4-(dimethylamino)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

36) N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-morpholinopyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

37) N-(3-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

38) (E)-N-(3-(4-benzyl-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)but-2-enamit,

39) N-(3-(6-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

40) N-(3-(6-(5-metylisoxazol-3-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

41) N-(3-(6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

42) N-(6-(3-acrylamidophenyl)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)xyclopropancarboxamit,

43) N-(3-(4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

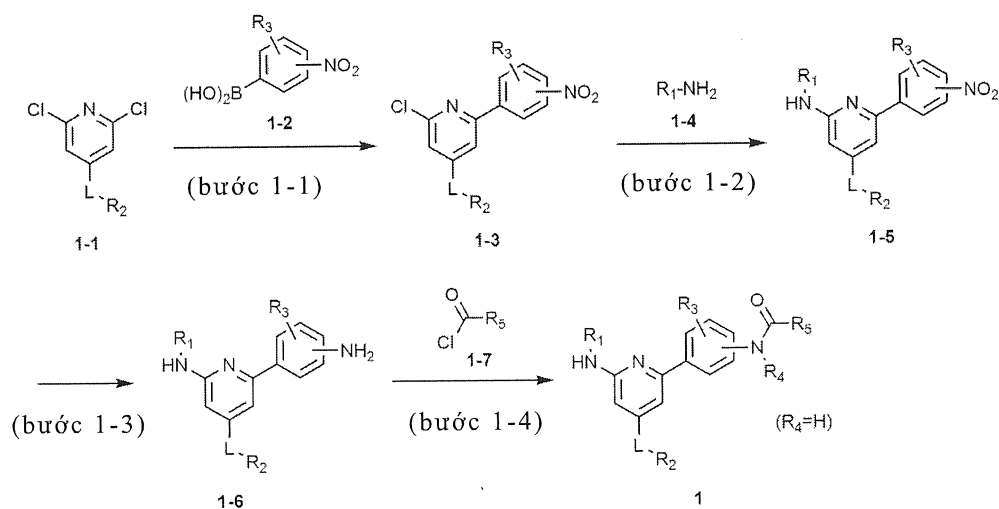
- 44) N-(3-(6-(1,2,4-thiadiazol-5-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 45) N-(3-(4-((4-cyclopropylpiperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 46) N-(3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 47) N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(pyrrolidin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 48) N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-((4-propylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 49) N-(3-(4-((4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 50) N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-((4-(2,2,2-trifluoethyl)piperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 51) N-(3-(4-(morpholinomethyl)-6-(5-(trifluomethyl)thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 52) N-(4-fluoro-3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 53) N-(3-(4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 54) N-(3-(4-((4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 55) N-(3-(4-((4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 56) N-(2-fluoro-5-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 57) N-(3-fluoro-5-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 58) N-(2-methyl-5-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-

- (morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 59) N-(4-metyl-3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 60) N-(3-(4-((4-axetyl piperazin-1-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 61) N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-((4-propionyl piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 62) N-(3-(4-((4-isobutyryl piperazin-1-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 63) N-(3-(4-((4-(xyclopropancacbonyl) piperazin-1-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 64) N-(4-clo-3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 65) N-metyl-N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 66) N-etyl-N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 67) N-(3-(6-(3-metylureido)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 68) N-(3-(4-(morpholinometyl)-6-propionamidopyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 69) 4-((2-(3-acrylamidophenyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-4-yl)metyl)-N-etyl piperazin-1-carboxamit,
- 70) 4-((2-(3-acrylamidophenyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-4-yl)metyl)-N-isopropyl piperazin-1-carboxamit,
- 71) 4-((2-(3-acrylamidophenyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-4-yl)metyl)-N-metyl piperazin-1-carboxamit,
- 72) N-(3-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit, và

73) N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(pyridin-3-ylmethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit.

Ngoài ra, theo sáng chế, khi R_4 là hydro trong hợp chất có công thức hóa học 1, hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được điều chế, ví dụ, thông qua sơ đồ phản ứng 1 dưới đây.

Sơ đồ phản ứng 1



Bước 1-1 là bước phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 1-1 và hợp chất có công thức hóa học 1-2 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-3. Phản ứng là phản ứng liên hợp Suzuki, tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ.

Bước 1-2 là bước phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 1-3 và hợp chất có công thức hóa học 1-4 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-5. Phản ứng là phản ứng thế amin, tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ.

Bước 1-3 là bước hydro hóa hợp chất có công thức hóa học 1-5 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-6. Thông qua phản ứng hydro hóa, nhóm nitro

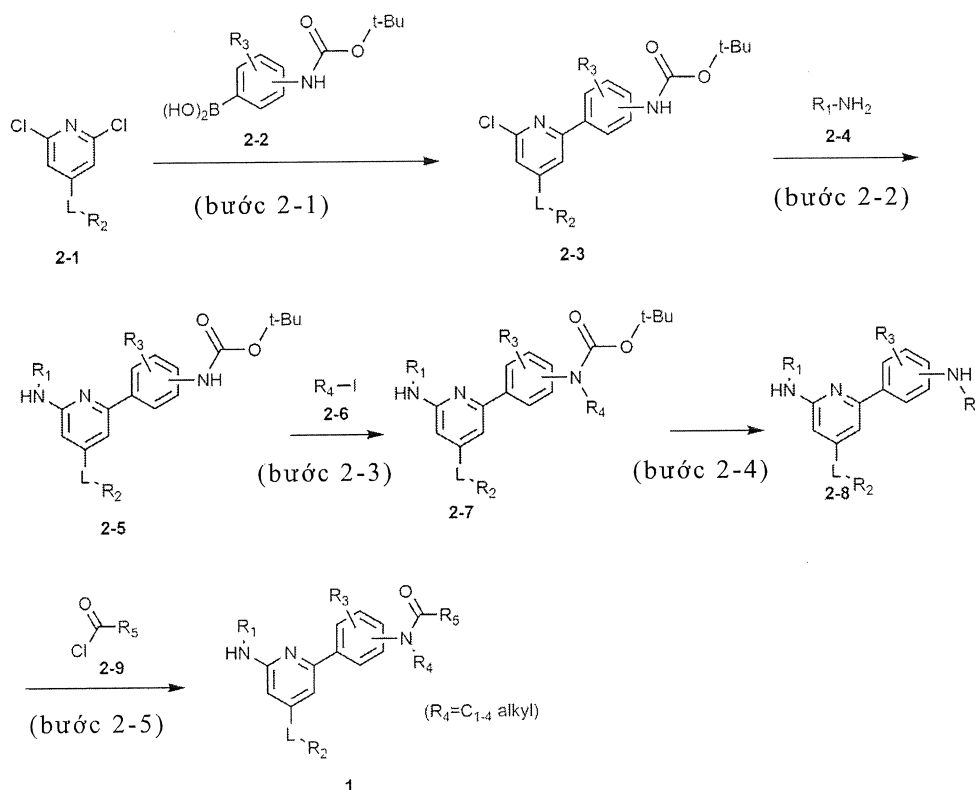
của hợp chất có công thức hóa học 1-5 được thế bằng nhóm amin. Phản ứng hydro hóa tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của chất xúc tác paladi/cacbon.

Bước 1-4 là bước phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 1-6 với hợp chất có công thức hóa học 1-7 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1. Phản ứng là phản ứng amin hóa, tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của amin bậc ba.

Hơn nữa, trong sơ đồ phản ứng 1, phản ứng để bảo vệ bằng nhóm bảo vệ và phản ứng để loại bỏ nhóm bảo vệ phụ thuộc vào mỗi phần tử thế có thể được bổ sung vào.

Theo một phương án khác của sáng chế, khi R_4 là C_{1-4} alkyl trong hợp chất có công thức hóa học 1, hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được điều chế, ví dụ, thông qua sơ đồ phản ứng 2 dưới đây.

Sơ đồ phản ứng 2



Bước 2-1 là bước phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-1 và hợp chất có công thức hóa học 2-2 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-3. Phản ứng là phản ứng liên hợp Suzuki, tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ.

Bước 2-2 là bước phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-3 và hợp chất có công thức hóa học 2-4 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-5. Phản ứng là phản ứng thế amin, tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ.

Bước 2-3 là bước phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-5 và hợp chất có công thức hóa học 2-6 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-7. Phản ứng tốt hơn là được thực hiện với sự có mặt của natri hydrua.

Bước 2-4 là bước phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-7 với axit để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2-8.

Bước 2-5 là bước phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 2-8 và hợp chất có công thức hóa học 2-9 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1. Phản ứng là phản ứng amin hóa, tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của amin bậc ba.

Hơn nữa, trong sơ đồ phản ứng 2, phản ứng để bảo vệ với nhóm bảo vệ và phản ứng để loại bỏ nhóm bảo vệ phụ thuộc vào mỗi phần tử thế có thể được bổ sung vào.

Phương pháp sản xuất trong mỗi bước được mô tả ở trên có thể được thể hiện nhiều hơn trong các ví dụ được mô tả sau đây.

Theo phương án khác của sáng chế, sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tự miễn hoặc bệnh ung thư, là hiệu quả đối với các tác dụng ức chế BTK, bao gồm hợp chất có công thức hóa học 1, hoặc muối được dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó làm hoạt chất.

Trong trường hợp này, các bệnh tự miễn gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh đái tháo đường thời niên thiếu, bệnh vẩy nến, bệnh viêm loét vùng niêm mạc miệng, bệnh viêm tuyến giáp mạn tính, thiếu máu bất sản mắc phải, bệnh xơ gan nguyên phát, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Behcet, bệnh Crohn, bệnh bụi phổi, bệnh bụi amiăng, hội chứng Sjogren, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm da cơ, bệnh viêm đa cơ, bệnh đa xơ cứng, bệnh thiếu máu tán huyết tự miễn, bệnh viêm não tự miễn, bệnh nhược cơ, bệnh tăng sản tuyến giáp Graves, bệnh viêm đa khớp dạng hạch, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh viêm xơ, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh Wilson, hoặc hội chứng Fanconi.

Bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư máu, u lympho tế bào B vùng rìa lan tỏa, u nguyên bào đệm, u lympho tương bào lympho, bệnh bạch cầu cấp tính do tủy xương tạo ra, bệnh macroglobulin huyết, u lympho tế bào B, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, u lympho thể nang, u lympho không phải Hodgkin, u lympho tế bào lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu tế bào tóc, u lympho tế bào vỏ, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, caxinom tế bào chuyển tiếp, u carcinoid, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, hoặc đa u tủy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ngăn ngừa” dùng để chỉ hoạt động bất kỳ để trì hoãn hoặc ức chế sự xuất hiện, lan rộng hoặc tái phát của các bệnh được

đề cập ở trên bằng cách dùng chế phẩm theo sáng chế, và “điều trị” dùng để chỉ hoạt động bất kỳ để cải thiện hoặc thay đổi các triệu chứng của bệnh nêu trên tốt hơn là bằng cách sử dụng chế phẩm theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới các dạng để dùng qua đường miệng hoặc qua đường tiêu hóa theo thực tiễn y học chuẩn. Các chế phẩm này có thể chứa các chất phụ gia như chất mang, chất phù trợ hoặc chất pha loãng được dụng ngoài hoạt chất.

Các chất mang thích hợp gồm, ví dụ, nước muối sinh lý, polyetylen glycol, etanol, dầu thực vật, và isopropyl myristat và các chất mang tương tự. Các chất pha loãng gồm, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin và các chất pha loãng tương tự, nhưng không giới hạn ở đó. Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan trong dầu, propylen glycol hoặc các dung môi khác thường được sử dụng trong điều chế các dung dịch tiêm. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được phối trộn trong thuốc mỡ hoặc kem để dùng khu trú.

Liều được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo điều kiện và thể trọng của bệnh nhân, tính nghiêm trọng của bệnh, loại thuốc, và đường dùng và khoảng thời gian sử dụng, nhưng có thể được lựa chọn thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Để đạt được tác dụng mong muốn, tuy nhiên, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng hàng ngày ở liều lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg (cân nặng), và tốt hơn là từ 0,001 đến 100 mg/kg (cân nặng). Việc sử dụng có thể được tiến hành một lần một ngày hoặc theo các liều được phân chia mỗi ngày thông qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Phụ thuộc vào phương pháp dùng, dược phẩm có thể chứa hợp chất theo

sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 60% trọng lượng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho động vật có vú như chuột thường, chuột nhắt, động vật nuôi, người, thông qua các đường dùng khác nhau. Đường dùng có thể được tiến hành thông qua tất cả các phương pháp có thể có, ví dụ, đường miệng, trực tràng, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm nội mạc tử cung, trong não thất.

Hiệu quả của sáng chế

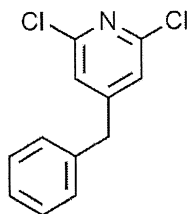
Hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế hoặc muối được dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó có thể được sử dụng hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh tự miễn hoặc bệnh ung thư.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ này được cung cấp chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: Điều chế N-(4-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

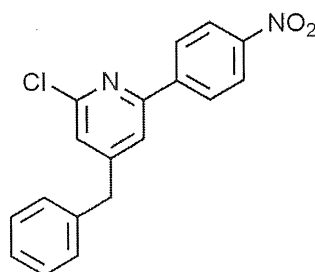
Bước 1-1: Điều chế 4-benzyl-2,6-diclopyridin



Axit (2,6-diclopyridin-4-yl)boronic (7,0 g, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào ethanol (70,0 mL) và toluen (20,0 mL) dưới khí nitơ. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (4,2 g, 0,1 đương lượng), natri cacbonat (15,3 g, 4,0 đương lượng) và benzyl bromua (5,8 g 0,95 đương lượng) được bổ sung

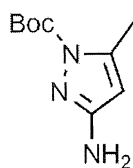
tuần tự, và sau đó hỗn hợp này được phản ứng ở nhiệt độ từ 90 đến 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ 30°C hoặc thấp hơn, nước (560,0 mL) và etyl axetat (420,0 mL) được bổ sung vào đó để chiết. Etyl axetat đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1:10) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,6 g, hiệu suất: 53,6%).

Bước 1-2: Điều chế 4-benzyl-2-clo-6- (4-nitrophenyl)pyridin



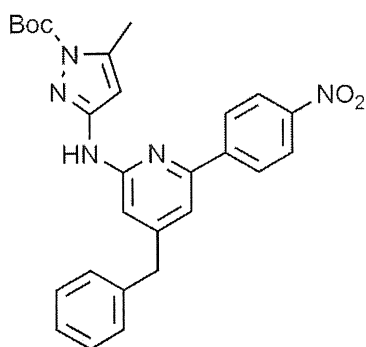
Sau khi hợp chất trung gian (2,0 g, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 1-1 được hòa tan trong 1,4-dioxan (20,0 mL) dưới khí nitơ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (485,3 mg, 0,1 đương lượng), natri cacbonat (1,8 g, 4,0 đương lượng) và axit 4-nitrophenylboronic (0,7 g, 1,0 đương lượng) được bổ sung tuần tự, và sau đó hỗn hợp này được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian từ 6 giờ để kết thúc phản ứng. Sau khi làm mát đến nhiệt độ 30°C hoặc thấp hơn, nước (40,0 mL) và etyl axetat (40,0 mL) được bổ sung vào đó để chiết. Etyl axetat đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1: 5) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (272,8 mg, hiệu suất: 20,0%).

Bước 1-3: Điều chế t-butyl 3-amino-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



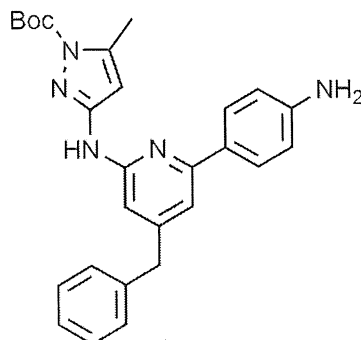
Diclometan (20,0 mL) được bổ sung vào 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin (2,0 g, 1,0 đương lượng) và sau đó làm mát đến nhiệt độ 0~5°C. Sau khi di-t-butyl dicacbonat (6,9 mL, 1,5 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (0,2 g, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (20,0 mL) được bổ sung vào đó, và sau đó lớp diclometan đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,8 g, hiệu suất: 50,0%).

Bước 1-4: Điều chế t-butyl 3-((4-benzyl-6-(4-nitrophenyl)pyridin-2-yl)amino)-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



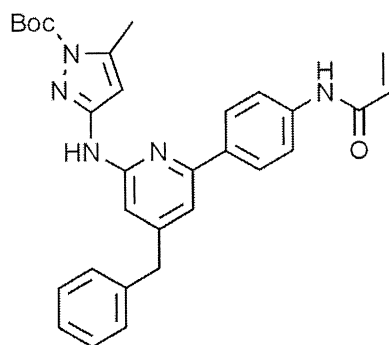
Hợp chất trung gian (270,0 mg, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 1-2 được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,7 mL). Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (152,3 mg, 0,2 đương lượng), Xantphos (145,8 mg, 0,3 đương lượng), hợp chất trung gian (248,5 mg, 1,5 đương lượng) thu được trong bước 1-3, và natri cacbonat (489,7 mg, 3,0 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi làm mát đến 30°C hoặc thấp hơn, nước (6,0 mL) và etyl axetat (6,0 mL) được bổ sung vào đó để chiết. Etyl axetat đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 2:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (265,1 mg, hiệu suất: 65,0%).

Bước 1-5: Điều chế t-butyl 3-((6-(4-aminophenyl)-4-benzylpyridin-2-yl)amino)-5-methyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



Hợp chất trung gian (260,0 mg, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 1-4 được hòa tan trong metanol (2,6 mL) và diclometan (2,6 mL). Sau khi thay thế bên trong bằng khí nitơ, 10% paladi/cacbon (52,0 mg) được bổ sung vào. Sau khi thay thế bên trong bình phản ứng bằng khí hydro hai hoặc ba lần, phản ứng được tiến hành trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng với quả bóng khí hydro. Hỗn hợp được lọc qua xelit và được rửa bằng metanol (2,6 mL) và diclometan (2,6 mL), và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan=2:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (203,0 mg, hiệu suất: 83,3%).

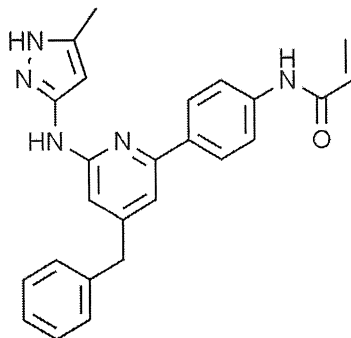
Bước 1-6: Điều chế t-butyl 3-((6-(4-acrylamidophenyl)-4-benzylpyridin-2-yl)amino)-5-methyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



Sau khi hợp chất trung gian (70,0 mg, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 1-5 được hòa tan trong diclometan (700 uL), diisopropyletylamin (29,5 uL,

1,1 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt ở 0~10°C trong thời gian 1 giờ, Acryloyl clorua (11,3 uL, 0,9 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt vào và sau đó được khuấy ở 0~5°C trong thời gian 1 giờ. Nước (700 uL) được bổ sung vào diclometan riêng rẽ. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 2:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (55,7 mg, hiệu suất: 71,0%).

Bước 1-7: Điều chế N-(4-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



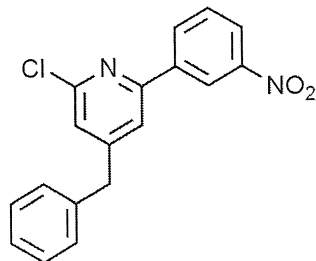
Hợp chất trung gian (55,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 1-6 được hòa tan trong diclometan (550,0 uL) và sau đó làm mát đến 0~10°C. Axit trifloaxetic (165,4 uL, 20 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt vào và sau đó hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Sau khi điều chỉnh độ pH đến 9~12 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, lớp diclometan đã tách được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (Diclometan: metanol = 15:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (14,1 mg, hiệu suất: 32,0%).

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 7,91-7,89(d, 2H), 7,73-7,72(d, 2H), 7,31-7,24(m, 4H), 7,21-7,20(m, 1H), 7,06(s, 1H), 6,67(s, 1H), 6,44-6,39(m, 2H), 6,0(s, 1H), 5,78-5,76(d, 1H), 3,94(s, 2H), 2,24(s, 3H)

Ví dụ 2: Điều chế N-(3-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-

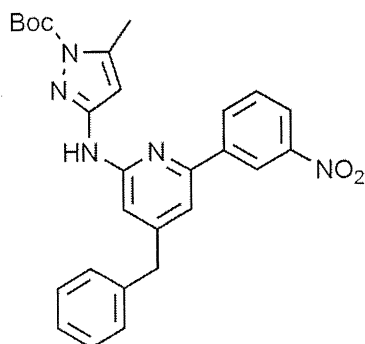
yl)phenyl)acrylamit

Bước 2-1: Điều chế 4-benzyl-2-clo-6-(3-nitrophenyl)pyridin



Sau khi hợp chất trung gian (5,0 g, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 1-1 của ví dụ 1 được hòa tan trong 1,4-dioxan (200,0 mL), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (2,4 mg, 0,1 đương lượng), natri cacbonat (8,5 g, 4,0 đương lượng) và axit 3-nitrophenylboronic (3,3 g, 1,0 đương lượng) được bổ sung tuần tự, và sau đó hỗn hợp này được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 6 giờ để kết thúc phản ứng. Sau khi làm mát đến 30°C hoặc thấp hơn, nước (100,0 mL) và etyl axetat (100,0 mL) được bổ sung vào đó để chiết. Etyl axetat đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1:5) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,3 mg, hiệu suất: 36,1%).

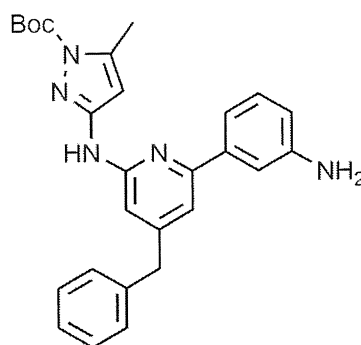
Bước 2-2: Điều chế t-butyl 3-((4-benzyl-6-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl)amino)-5-methyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



Hợp chất trung gian (500,0 mg, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 2-1 được hòa tan trong 1,4-dioxan (5,0 mL), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)

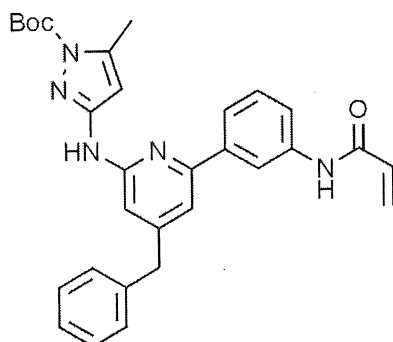
(282,0 mg, 0,2 đương lượng), Xantphos (267,3 mg, 0,3 đương lượng), t-butyl 3-amino-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat (364,5 mg, 1,2 đương lượng) mà là hợp chất trung gian thu được trong bước 1-3 của ví dụ 1, và natri cacbonat (489,7 mg, 3,0 đương lượng) được bổ sung tuần tự, và sau đó hỗn hợp được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu để hoàn thành phản ứng. Sau khi làm mát đến 30°C hoặc thấp hơn, nước (10,0 mL) và etyl axetat (10,0 mL) được bổ sung vào, và các lớp được tách. Lớp etyl axetat được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (463,6 mg, hiệu suất: 62,0%).

Bước 2-3: Điều chế t-butyl 3-((6-(3-aminophenyl)-4-benzylpyridin-2-yl)amino)-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



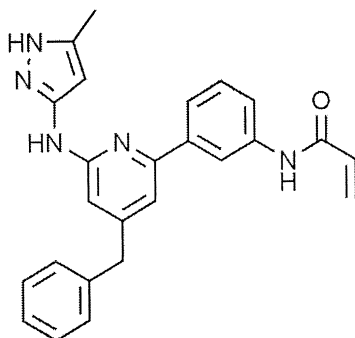
Sau khi hợp chất trung gian (200,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 2-2 được hòa tan trong metanol (2,0 mL) và diclometan (2,0 mL), 10% paladi/cacbon (40,0 mg) được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng bình cầu khí hydro để hoàn thành phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng metanol (2,0 mL) và diclometan (2,0 mL) và được cô. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan=1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (150,1 mg, hiệu suất: 80,0%).

Bước 2-4: Điều chế t-butyl 3-((6-(3-acrylamidophenyl)-4-benzylpyridin-2-yl)amino)-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



Hợp chất trung gian (150,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 2-3 được hòa tan trong diclometan (1,5 mL) và sau đó làm mát đến 0~10°C. Diisopropylamin (63,1 uL, 1,1 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt vào, sau đó bổ sung từ từ từng giọt acryloyl clorua (24,1 uL, 0,9 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0~10°C trong thời gian 1 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi điều chỉnh độ pH đến 9~12 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, lớp diclometan được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1: 1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (55,5 mg, hiệu suất: 71,0%).

Bước 2-5: Điều chế N-(3-(4-benzyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

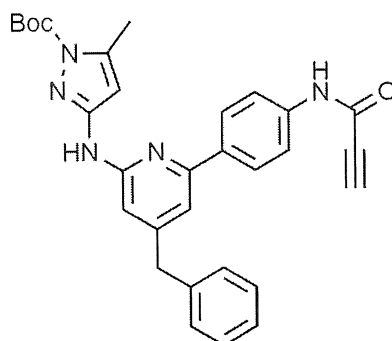


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (14,1 mg, hiệu suất: 32%) được thu theo cách tương tự như trong bước 1-7 của ví dụ 1, ngoại trừ rằng trong bước 1-7 của ví dụ 1, hợp chất trung gian (55,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 2-4 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 1-6.

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 8,27(s, 1H), 7,68-7,65(t, 2H), 7,42-7,39(t, 1H), 7,32-7,25(m, 4H), 7,22-7,20(t, 1H), 7,09(s, 1H), 6,70(s, 1H), 6,45-6,37(m, 2H), 6,1(s, 1H), 5,77-5,76(d, 1H), 3,96(s, 2H), 2,25(s, 3H)

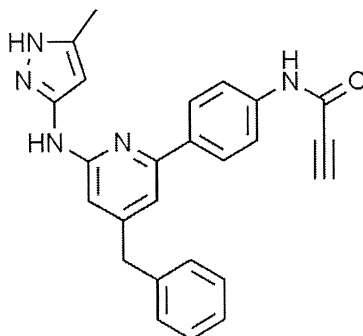
Ví dụ 3: Điều chế N-(4-(4-benzyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)propionolamit

Bước 3-1: Điều chế t-butyl 3-((4-benzyl-6-(4-propionamidophenyl)pyridin-2-yl)amino)-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (18,9 mg, hiệu suất: 85%) được thu theo cách tương tự như trong bước 1-6 của ví dụ 1, ngoại trừ rằng trong bước 1-6 của ví dụ 1, propionoyl clorua được sử dụng thay vì acryloyl clorua.

Bước 3-2: Điều chế N-(4-(4-benzyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)propionolamit



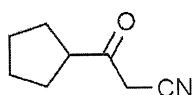
Hợp chất nêu ở tiêu đề này (5,3 mg, hiệu suất: 35%) được thu theo cách tương tự như trong bước 1-7 của ví dụ 1, ngoại trừ rằng trong bước 1-7 của ví dụ 1, hợp chất trung gian thu được trong bước 3-1 được sử dụng thay vì hợp chất

trung gian thu được trong bước 1-6.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 7,91-7,89(d, 2H), 7,67-7,66(d, 2H), 7,31-7,20(m, 5H), 7,08(s, 1H), 6,68(s, 1H), 6,0(s, 1H), 3,95(s, 2H), 3,75(s, 1H), 2,25(s, 3H)

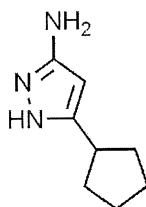
Ví dụ 4: Điều chế N-(3-(4-benzyl-6-(5-xyclopentyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 4-1: Điều chế 3-xyclopentyl-3-oxopropanenitril



Metyl xyclopentan carboxylat (2,0 g, 1 đương lượng) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ. Axetonitril (3,3 mL, 4 đương lượng) và 60% natri hydrua (749,3 mg, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 4 giờ. Nước (40,0 mL) và etyl axetat (40,0 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 30°C hoặc thấp hơn, và sau đó độ pH được điều chỉnh đến 5~7 bằng cách sử dụng dung dịch axit clohydric trong nước 1N và lớp này được tách ra. Etyl axetat đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan=1:5) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,1 g, hiệu suất: 52,2%).

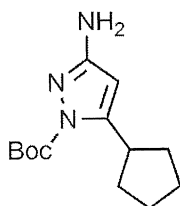
Bước 4-2: Điều chế 5-xyclopentyl-1H-pyrazol-3-amin



Hợp chất trung gian (1,1 g, 1 đương lượng) thu được trong bước 4-1 được hòa tan trong 99% etanol (5,5 mL). Hydrazin monohydrat (1,9 mL, 5 đương

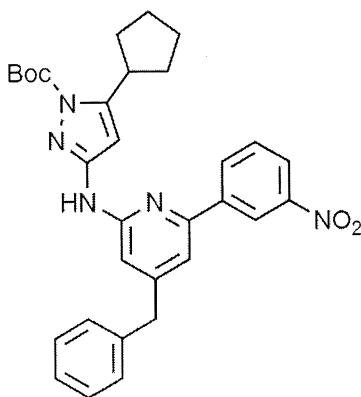
lượng) được bổ sung vào đó và sau đó được khuấy ở 90°C trong thời gian 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 30°C hoặc thấp hơn được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,1 g, hiệu suất: 94,0%) mà không cần tách.

Bước 4-3: Điều chế t-butyl 3-amino-5-xyclopentyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (420,1 mg, 23,0%) được thu theo cách tương tự như trong bước 1~3 của ví dụ 1, ngoại trừ rằng trong bước 1-3 của ví dụ 1, hợp chất trung gian thu được trong bước 4-2 được sử dụng thay vì 5-metyl-1H-pyrazol-3-amin.

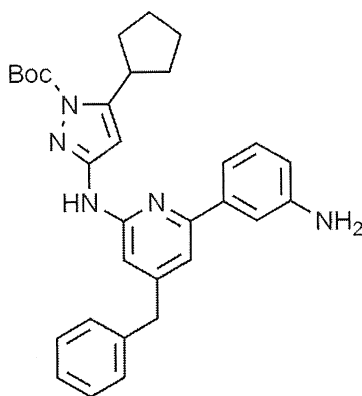
Bước 4-4: Điều chế t-butyl 3-((4-benzyl-6-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl)amino)-5-xyclopentyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



Hợp chất trung gian (500,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 2-1 của ví dụ 2 được hòa tan trong 1,4-dioxan (5,0 mL). Tris(dibenzylidenacetone)dipaladi(0) (282,0 mg, 0,2 đương lượng), Xantphos (267,3 mg, 0,3 đương lượng), hợp chất trung gian (464,4 mg, 1,2 đương lượng) thu được trong bước 4-3, và natri cacbonat (489,7 mg, 3,0 đương lượng) được bổ

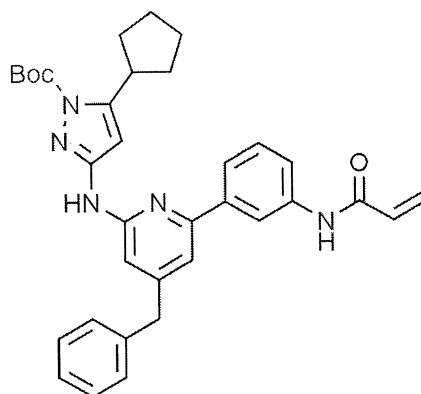
sung tuần tự. Hỗn hợp được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi làm mát đến nhiệt độ 30°C hoặc thấp hơn, nước (10,0 mL) và etyl axetat (10,0 mL) được bổ sung vào đó để chiết. Etyl axetat đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1: 1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (376,2 mg, hiệu suất: 45,3%).

Bước 4-5: Điều chế t-butyl 3-((6-(3-aminophenyl)-4-benzylpyridin-2-yl)amino)-5-cyclopentyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



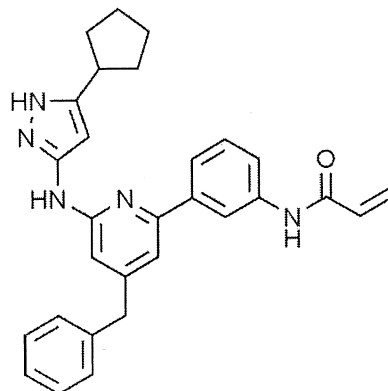
Hợp chất nêu ở tiêu đề này (160,0 mg, 80,0%) được thu theo cách tương tự như trong bước 1-5 của ví dụ 1, ngoại trừ rằng trong bước 1-5 của ví dụ 1, hợp chất trung gian thu được trong bước 4-4 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 1-4.

Bước 4-6: Điều chế t-butyl 3-((6-(3-acrylamidophenyl)-4-benzylpyridin-2-yl)amino)-5-cyclopentyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (120,2 mg, 68,0%) được thu theo cách tương tự như trong bước 1-6 của ví dụ 1, ngoại trừ rằng trong bước 1-6 của ví dụ 1, hợp chất trung gian thu được trong bước 4-5 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 1-5.

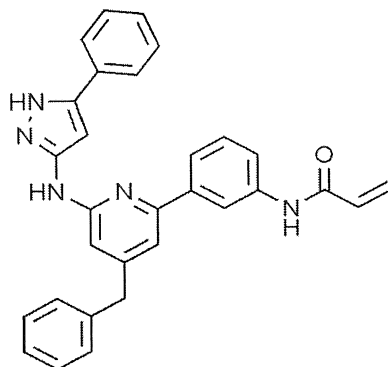
Bước 4-7: Điều chế N-(3-(4-benzyl-6-(5-cyclopentyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (37,5 mg, 32,0%) được thu theo cách tương tự như trong bước 1-7 của ví dụ 1, ngoại trừ rằng trong bước 1-7 của ví dụ 1, hợp chất trung gian thu được trong bước 4-6 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 1-6.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,0(s, 1H), 7,82-7,80(m, 1H), 7,57-7,56(m, 1H), 7,36-7,18(m, 6H), 7,01(s, 1H), 6,68(s, 1H), 6,46-6,42(d, 1H), 6,35-6,30(m, 1H), 5,82(s, 1H), 5,76-5,74(d, 1H), 3,91(s, 2H), 3,04-3,00(m, 1H), 1,76-1,65(m, 8H)

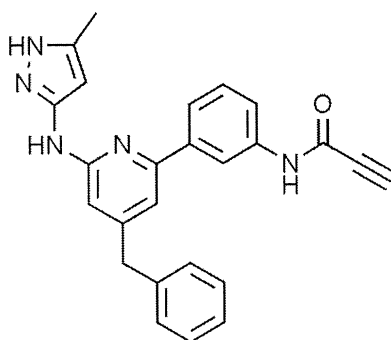
Ví dụ 5: Điều chế N-(3-(4-benzyl-6-((5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (36,5 mg, 28,5%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 4, ngoại trừ rằng trong bước 4-1 của ví dụ 4, methyl benzoat được sử dụng thay vì 3-xyclopentyl-3-oxopropanenitril.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 10,3(s, 1H), 9,4(s, 1H), 8,48(s, 1H), 7,76-7,75(d, 2H), 7,67-7,66(d, 1H), 7,62-7,60(d, 1H), 7,43-7,33(m, 4H), 7,31-7,27(m, 5H), 7,22-7,21(m, 2H), 7,10(s, 1H), 6,48-6,45(m, 1H), 6,30-6,26(d, 1H), 5,79-5,77(d, 1H), 3,93(s, 2H)

Ví dụ 6: Điều chế N-(3-(4-benzyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)propiolamit

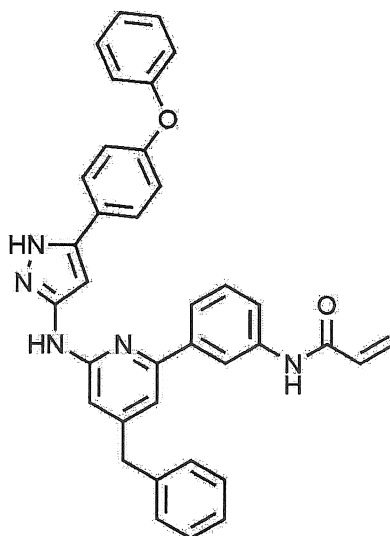


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (5,6 mg, hiệu suất: 75%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-4 của ví dụ 2, propioloyl clorua được sử dụng thay vì acryloyl clorua.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,16(s, 1H), 7,68-7,37(d, 1H), 7,56-7,54(d,

1H), 7,41-7,37(t, 1H), 7,33-7,22(m, 5H), 7,12(s, 1H), 7,07(s, 1H), 6,99(s, 1H), 6,51(s, 1H), 3,97(s, 2H), 2,93(s, 1H), 2,54(s, 3H)

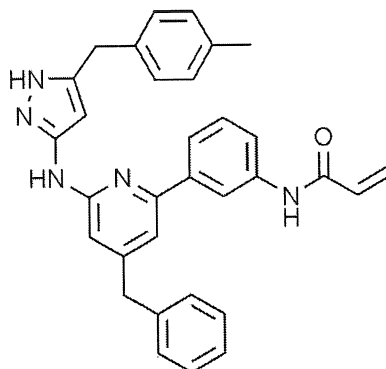
Ví dụ 7: Điều chế N-(3-(4-benzyl-6-((5-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (6,8 mg, 32,8%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 4, ngoại trừ rằng trong bước 4-1 của ví dụ 4, methyl 4-phenoxybenzoat được sử dụng thay vì methyl xyclopentan carboxylat.

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10,26(s, 1H), 9,40(s, 1H), 8,51(s, 1H), 7,78-7,76(d, 1H), 7,65(d, 1H), 7,55(s, 1H), 7,42-7,15(m, 17H), 6,45-6,42(m, 1H), 6,23-6,20(d, 1H), 5,67-5,65(d, 1H), 3,93(s, 2H)

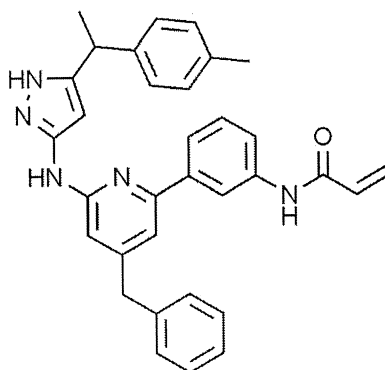
Ví dụ 8: Điều chế N-(3-(4-benzyl-6-(5-(4-methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (7,5 mg, 35,8%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 4, ngoại trừ rằng trong bước 4-1 của ví dụ 4, methyl-2-(p-tosyl)axetat được sử dụng thay vì methyl xyclopentan carboxylat.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,16(s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,77-7,76(d, 1H), 7,54-7,53(d, 1H), 7,32-7,06(m, 10H), 6,98(s, 1H), 6,50(s, 1H), 6,43(d, 1H), 6,31-6,27(m, 1H), 5,7-5,68(d, 1H), 4,14-4,10(s, 2H), 3,89-3,84(s, 2H), 2,29(s, 3H)

Ví dụ 9: Điều chế N-(3-(4-benzyl-6-((5-(1-p-tolyl)ethyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,5 mg, 35,8%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 4, ngoại trừ rằng trong bước 4-1 của ví dụ 4, methyl 2-(p-tolyl)propanoat được sử dụng thay vì methyl xyclopentan carboxylat.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 7,97(s, 1H), 7,86-7,84(d, 1H), 7,58-7,56(d, 1H), 7,37-7,09(m, 10H), 7,03(s, 1H), 6,58(s, 1H), 6,45-6,42(d, 1H), 6,33-6,31(m, 1H), 5,75-5,73(d, 1H), 5,70(s, 1H), 4,12-4,07(q, 1H), 3,90(s, 2H), 2,30(s, 3H), 1,62-1,60(d, 3H)

CC(=O)Nc1ccc(cc1)-c2nc(Cc3ccccc3)cc(c2Nc4cc(CCCc5ccccc5)nn4)c6ccccc6

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 8,20(s, 1H), 8,06(s, 1H), 7,73-7,72(d, 1H), 7,54-7,52(d, 1H), 7,44(d, 1H), 7,31-7,13(m, 10H), 6,97(s, 1H), 6,54(s, 1H), 6,42-6,38(d, 1H), 6,31-6,25(m, 1H), 5,75(s, 1H), 5,69-5,67(d, 1H), 3,84(s, 1H), 2,93-2,89(m, 4H)

C=CC(=O)Nc1ccc(cc1)-c2nc(Cc3ccccc3)c(Nc4cc[nH]4)n2

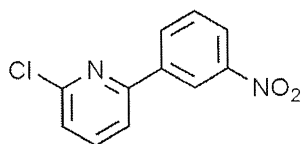
35

1H-pyrazol-1-carboxylat.

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 8,13(s, 1H), 8,07(d, 1H), 7,80(d, 1H), 7,69(t, 1H), 7,68(d, 1H), 7,31-7,16(m, 7H), 6,40-6,34(m, 2H), 6,1(m, 1H), 5,71-5,69(d, 1H)

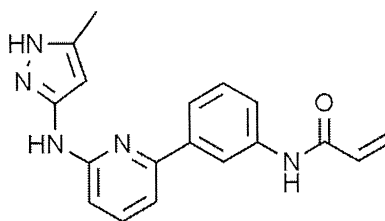
Ví dụ 12: Điều chế N-(3-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 12-1: Điều chế 2-clo-6-(3-nitrophenyl)pyridin



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,6 g, hiệu suất: 45,7%) được thu theo cách tương tự như trong bước 2-1 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng 2,6-diclopyridin được sử dụng trong bước 2-1 của ví dụ 2.

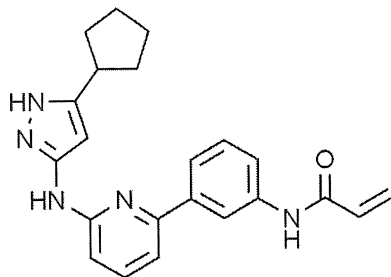
Bước 12-2: Điều chế N-(3-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,8 mg, hiệu suất: 35,7%) được thu theo cách tương tự trong các bước từ 2-2 đến 2-5 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-2 của ví dụ 2, hợp chất trung gian thu được trong bước 12-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 2-1.

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 8,34(s, 1H), 7,72-7,70(d, 1H), 7,65-7,59(m, 2H), 7,43-7,40(t, 1H), 7,22-7,20(d, 1H), 6,89-6,88(d, 1H), 6,50-6,37(m, 2H), 5,79(s, 1H), 5,77(d, 1H), 2,27(s, 3H)

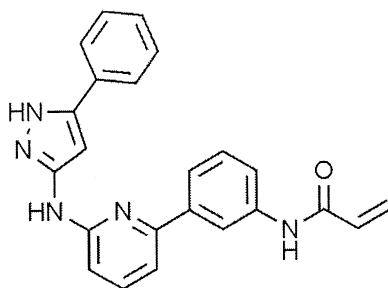
Ví dụ 13: Điều chế N-(3-(6-((5-xyclopentyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (5,7 mg, hiệu suất: 42,5%) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 2-2 đến 2-5 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-2 của ví dụ 2, hợp chất trung gian thu được trong bước 12-1 và hợp chất trung gian thu được trong bước 4-3 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 2-1 và hợp chất trung gian thu được trong bước 1-3, một cách tương ứng.

^1H NMR(500 MHz, DMSO): 8,44(s, 1H), 7,70-7,68(d, 1H), 7,60-7,57(m, 2H), 7,41-7,38(t, 1H), 7,15-7,14(d, 1H), 7,09(d, 1H), 6,48-6,42(m, 2H), 6,28-6,25(d, 1H), 5,77-5,74(d, 1H), 3,03-3,00(m, 1H), 2,0-1,96(m, 2H), 1,69-1,67(m, 2H), 1,62-1,58(m, 4H)

Ví dụ 14: Điều chế N-(3-(6-(5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

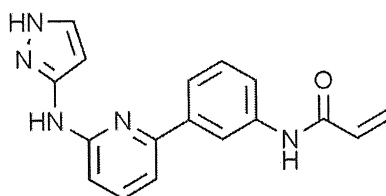


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,9 mg, hiệu suất: 39,7%) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 2-2 đến 2-5 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-2 của ví dụ 2, hợp chất trung gian thu được trong bước 12-1 và t-butyl 3-amino-5-phenyl-1H-pyrazol-1-carboxylat (được điều chế bằng cách sử dụng

dùng methyl benzoat thay cho 3-cyclopentyl-3-oxopropanenitril trong bước 4-1) được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 2-1 và hợp chất trung gian thu được trong bước 1-3, một cách tương ứng.

^1H NMR(500 MHz, DMSO): 12,6(s, 1H), 10,29(s, 1H), 9,41(s, 1H), 8,58(s, 1H), 7,77-7,09(m, 12H), 6,51-6,46(m, 1H), 6,31-6,30(d, 1H), 6,27(d, 1H)

Ví dụ 15: Điều chế N-(3-(6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

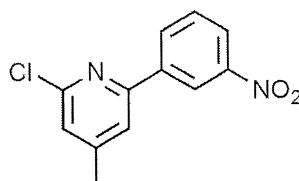


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (5,7 mg, hiệu suất: 42,5%) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 2-2 đến 2-5 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-2 của ví dụ 2, hợp chất trung gian thu được trong bước 12-1 và t-butyl t-butyl 3-amino-1H-pyrazol-1-carboxylat được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 2-1 và hợp chất trung gian thu được trong bước 1-3, một cách tương ứng.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,27(s, 1H), 7,75-7,74(d, 1H), 7,71-7,70(d, 1H), 7,65-7,62(t, 1H), 7,51(d, 1H), 7,44-7,41(t, 1H), 7,2(d, 1H), 6,9(d, 1H), 6,50-6,37(m, 3H), 5,8-5,77(d, 1H)

Ví dụ 16: Điều chế N-(3-(4-methyl-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

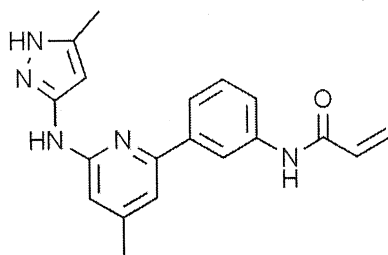
Bước 16-1: Điều chế 2-clo-4-metyl-6-(3-nitrophenyl)pyridin



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (280,0 mg, hiệu suất: 42,8%) được thu theo cách

tương tự như trong bước 2-1 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-1 của ví dụ 2, 2,6-diclo-4-metyl-pyridin được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 1-1,

Bước 16-2: Điều chế N-(3-(4-metyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

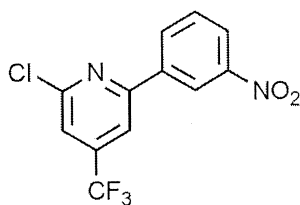


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (6,7 mg, hiệu suất 48,7%) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 2-2 đến 2-5 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-2 của ví dụ 2, hợp chất trung gian thu được trong bước 16-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 2-1.

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 8,3(s, 1H), 7,70-7,69(d, 1H), 7,65-7,63(d, 1H), 7,42-7,39(t, 1H), 7,07(s, 1H), 6,73(s, 1H), 6,50-6,37(m, 2H), 6,1(s, 1H), 5,79-5,77(d, 1H), 2,32(s, 3H), 2,26(s, 3H)

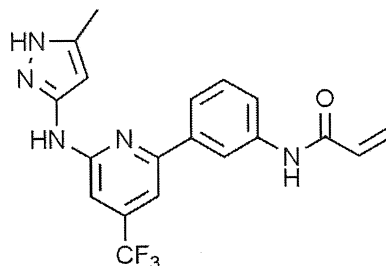
Ví dụ 17: Điều chế N-(3-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 17-1: Điều chế 2-clo-6-(3-nitrophenyl)-4-(triflometyl)pyridin



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (358,0 mg, hiệu suất: 41,8%) được thu theo cách tương tự như trong bước 2-1 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-1 của ví dụ 2, 2,6-diclo-4-(triflometyl)pyridin được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 1-1.

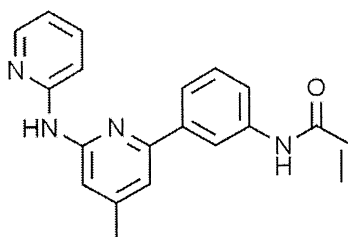
Bước 17-2: Điều chế N-(3-(6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,9 mg, hiệu suất: 42,8%) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 2-2 đến 2-5 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-2 của ví dụ 2, hợp chất trung gian thu được trong bước 17-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 2-1.

^1H NMR(500 MHz, DMSO): 11,9(s, 1H), 10,29(s, 1H), 9,47(s, 1H), 8,55(s, 1H), 7,79-7,78(d, 1H), 7,66-7,64(d, 1H), 7,50(s, 1H), 7,46-7,43(t, 1H), 7,37(s, 1H), 6,49-6,43(m, 1H), 6,35(s, 1H), 6,30-6,27(d, 1H), 5,78-5,76(d, 1H), 2,35(s, 3H)

Ví dụ 18: Điều chế N-(3-(4-metyl-6-(pyridin-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



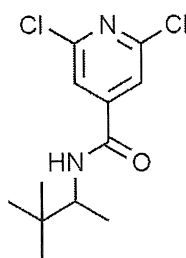
Hợp chất nêu ở tiêu đề này (7,8 mg, hiệu suất: 39,2%) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 2-2 đến 2-5 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-2 của ví dụ 2, hợp chất trung gian thu được trong bước 16-1 và pyridin-2-amin được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 2-1 và hợp chất trung gian thu được trong bước 1-3, một cách tương ứng.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,26-8,25(m, 1H), 8,04(s, 1H), 7,71-7,59(m,

4H), 7,37-7,34(t, 1H), 7,17(s, 1H), 7,09(s, 1H), 6,83-6,81(t, 1H), 6,45-6,42(d, 1H), 6,32-6,30(m, 1H), 5,72-5,70(d, 1H), 2,30(s, 3H)

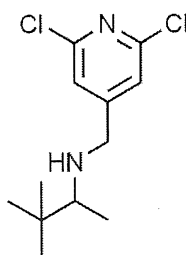
Ví dụ 19: Điều chế N-(3-(4-((3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)methyl)-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 19-1: Điều chế 2,6-diclo-N-(3,3-dimethylbutan-2-yl)isonicotinamit



Axit 2,6-dicloisonicotinic (1,0 g, 1 đương lượng) được hòa tan trong dimethylformamit (10,0 mL), và sau đó 1,1'-cacbonyldiimidazol (1,0 g, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (25~30°C) trong thời gian 1 giờ dưới khí nitơ, và sau đó 3,3-dimethylbutan-2-amin (632,6 mg, 1,2 eg) được bổ sung vào và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ để hoàn thành phản ứng. Etyl axetat (20,0 mL) và nước (20,0 mL) được bổ sung vào để chiết, và lớp chứa nước được chiết lại ba lần bằng etyl axetat (20,0 mL). Lớp etyl axetat được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1:5) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,3 g, hiệu suất: 94,0%).

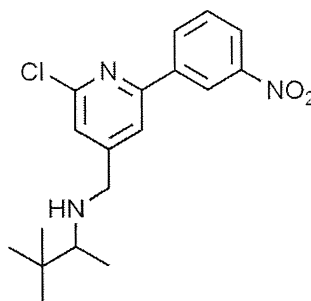
Bước 19-2: Điều chế N-((2,6-diclopyridin-4-yl)methyl)-3,3-dimethylbutan-2-amin



Hợp chất trung gian (1,0 g, 1 đương lượng) thu được trong bước 19-1 được

hòa tan trong diclometan (10,0 mL) và sau đó làm mát đến 0~10°C dưới khí nitơ. 1M boran-tetrahydrofuran (10,9 mL, 3,0 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi dung dịch phản ứng được làm mát đến 0~10°C, dung dịch axit clohydric trong nước 6N (12,1 mL, 20,0 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt vào, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Sau khi điều chỉnh độ pH đến 9~12 bằng cách sử dụng dung dịch natri hydroxit trong nước 10N, hỗn hợp được chiết hai lần bằng diclometan. Lớp diclometan được tách, được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (0,76 g, hiệu suất: 80,0%).

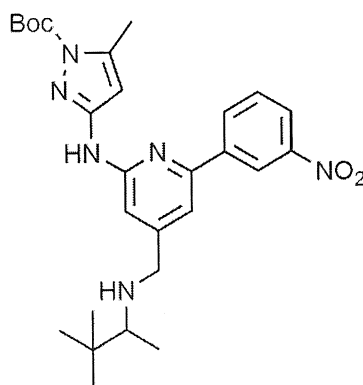
Bước 19-3: Điều chế N-((2-clo-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl)metyl)-3,3-dimetylbutan-2-amin



Hợp chất trung gian (700,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 19-2 được hòa tan trong 1,4-dioxan (7,0 mL) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (300,0 mg, 0,1 đương lượng), axit 3-nitrophenylboronic (447,4 mg, 1 đương lượng), natri cacbonat (1,1 g, 4 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được hồi lưu lại trong thời gian 12 giờ để hoàn thành phản ứng. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 30°C hoặc thấp hơn, và sau đó được chiết với nước (15,0 mL) và etyl axetat (15,0 mL). Lớp etyl axetat được tách, được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1: 3) để tạo ra

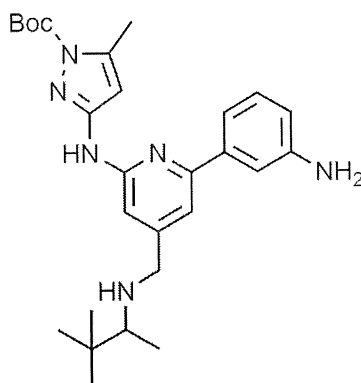
hợp chất nêu ở tiêu đề này (504,4 mg, hiệu suất: 54,1%).

Bước 19-4: Điều chế t-butyl 3-((4-(((3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)methyl)-6-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl)amino)-5-methyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



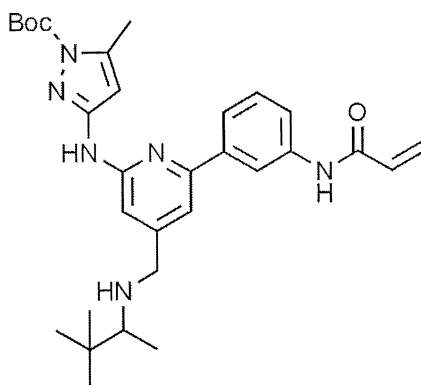
Sau khi hợp chất trung gian (0,5 g, 1 đương lượng) thu được trong bước 19-3 được hòa tan trong 1,4-dioxan (5,0 mL), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (263,3 mg, 0,2 đương lượng), Xantphos (249,4 mg, 0,3 đương lượng), t-butyl 3-amino-5-methyl-1H-pyrazol-1-carboxylat (283,4 mg, 1,0 đương lượng), mà là hợp chất trung gian thu được trong bước 1-3 của ví dụ 1, và natri cacbonat (456,9 mg, 3,0 đương lượng) được bổ sung tuần tự, và hỗn hợp được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi làm mát đến 30°C hoặc thấp hơn, nước (10,0 mL) và etyl axetat (10,0 mL) được bổ sung vào, và các lớp được tách. Lớp etyl axetat được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (438,2 mg, hiệu suất: 60,0%).

Bước 19-5: Điều chế t-butyl 3-((6-(3-aminophenyl)-4-(((3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)methyl)pyridin-2-yl)amino)-5-methyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



Sau khi hợp chất trung gian (400,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 19-4 được hòa tan trong metanol (4,0 mL) và diclometan (4,0 mL), 10% paladi/cacbon (20,0 mg) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng bình cầu khí hydro để hoàn thành phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng metanol (4,0 mL) và diclometan (4,0 mL), và được cô. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1: 1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (263,7 mg, hiệu suất: 70,0%).

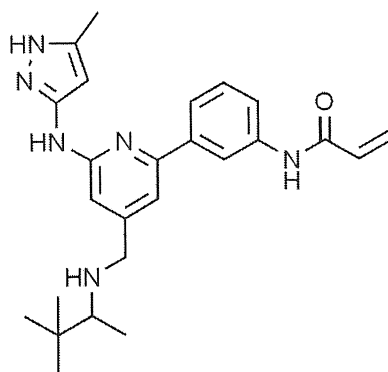
Bước 19-6: Điều chế t-butyl 3-((6-(3-acrylamidophenyl)-4-(((3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)metyl)pyridin-2-yl)amino-1H-pyrazol-1-carboxylat



Hợp chất trung gian (200 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 19-5 được hòa tan trong diclometan (2,0 mL) và sau đó làm mát đến 0~10°C. Diisopropylamin (80,1 uL, 1,1 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó, và sau đó acryloyl clorua (34,0 uL, 1,0 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0~5°C trong thời gian 1 giờ để hoàn thành phản

ứng. Sau khi bổ sung nước (2,0 mL), các lớp được tách, và lớp diclometan được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan=1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (151,4 mg, hiệu suất: 68,0%).

Bước 19-7: Điều chế N-(3-(4-((3,3-dimethylbutan-2-ylamino)methyl)-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

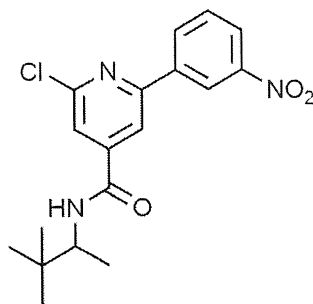


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (92,9 mg, hiệu suất: 54,0%) được thu theo cách tương tự như trong Bước 1-7 của ví dụ 1, ngoại trừ rằng trong bước 1-7 của ví dụ 1, hợp chất trung gian thu được trong bước 19-6 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 1-6.

¹H NMR(500 MHz, DMSO) 8,13(s, 1H), 8,07(d, 1H), 7,69-7,68(m, 2H), 7,19(s, 1H), 6,48(m, 1H), 6,25(s, 1H), 6,09(d, 1H), 5,74(d, 1H), 4,60(s, 2H), 2,43(m, 1H), 2,30(s, 3H), 1,06(d, 3H), 0,89(s, 9H)

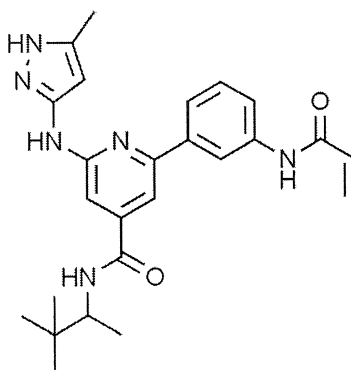
Ví dụ 20: Điều chế 2-(3-acrylamidophenyl)-N-(3,3-dimethylbutan-2-yl)-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)isonicotinamit

Bước 20-1: Điều chế 2-clo-N-(3,3-dimethylbutan-2-yl)-6-(3-nitrophenyl)nicotinamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (450,0 mg, hiệu suất: 35,8%) được thu theo cách tương tự như trong bước 19-3 của ví dụ 19, ngoại trừ rằng trong bước 19-3 của ví dụ 19, hợp chất trung gian thu được trong bước 19-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 19-2.

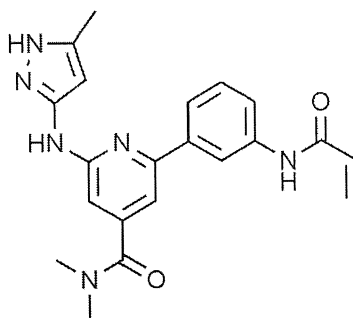
Bước 20-2: Điều chế 2-(3-acrylamidophenyl)-N-(3,3-dimethylbutan-2-yl)-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)isonicotin amit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,0 mg, hiệu suất 45,5%) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 19-4 đến 19-7 của ví dụ 19, ngoại trừ rằng trong bước 19-4 của ví dụ 19, hợp chất trung gian thu được trong bước 20-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 19-3.

^1H NMR(500 MHz, DMSO) 8,10(s, 1H), 8,07(d, 1H), 7,69-7,68(m, 2H), 6,92(s, 1H), 6,68(s, 1H), 6,48(m, 1H), 6,29(s, 1H), 6,09(d, 1H), 5,74(d, 1H), 6,40(m, 1H), 2,30(s, 3H), 1,26(d, 3H), 0,89(s, 9H)

Ví dụ 21: Điều chế 2-(3-acrylamidophenyl)-N,N-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)isonicotinamit

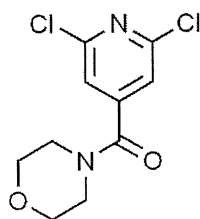


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách tương tự trong bước 19-1 của ví dụ 19, ngoại trừ rằng dimethylamin được sử dụng thay vì 3,3-dimethylbutan-2-amin. Hợp chất nêu ở tiêu đề này (5,9 mg, hiệu suất: 57,4%) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 19-3 đến 19-7 của ví dụ 19, ngoại trừ rằng trong bước 19-3 của ví dụ 19, hợp chất trung gian nêu trên được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 19-2.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 7,9(s, 1H), 7,8(d, 1H), 7,6(d, 1H), 7,4(t, 1H), 7,1(s, 1H), 6,4(d, 1H), 6,5(d, 1H), 6,3(m, 1H), 5,8(s, 1H), 5,76(d, 1H), 3,1(s, 3H), 3,0(s, 3H), 2,3(s, 3H)

Ví dụ 22: Điều chế N-(3-(6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

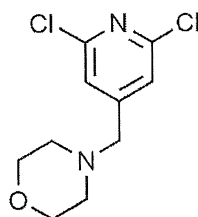
Bước 22-1: Điều chế (2,6-diclopyridin-4-yl)(morpholino)methanon



Axit 2,6-dicloisonicotinic (1,0 g, 1 đương lượng) được hòa tan trong dimethylformamit (10,0 mL), và sau đó 1,1-cacbonylidiimidazol (1,0 g, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng (25~30°C) dưới khí nitơ, morpholin (541,0 uL, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ để hoàn thành phản ứng. Etyl axetat (20,0 mL) và nước (20,0 mL) được bổ sung vào để chiết, và lớp chứa nước được chiết lại ba lần bằng etyl axetat (20,0 mL). Lớp etyl

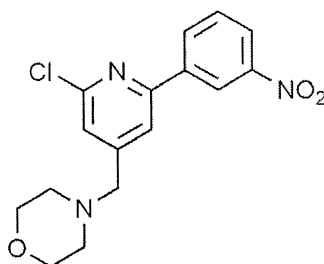
axetat được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1:5) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,3 g, hiệu suất: 93,0%).

Bước 22-2: Điều chế 4-((2,6-diclopyridin-4-yl)metyl)morpholin



Hợp chất trung gian (1,0 g, 1 đương lượng) thu được trong bước 22-1 được hòa tan trong diclometan (10,0 mL) và sau đó làm mát đến 0~10°C dưới khí nitơ. 1M boran-tetrahydrofuran (11,5 mL, 3,0 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi dung dịch phản ứng được làm mát đến 0~10°C, dung dịch axit clohydric trong nước 6N (25,6 mL, 20,0 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt vào, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Sau khi điều chỉnh độ pH đến 9~12 bằng cách dung dịch natri hydroxit trong nước 10N, hỗn hợp được chiết hai lần bằng diclometan. Lốp diclometan được tách, được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (0,81 g, hiệu suất: 90,0%).

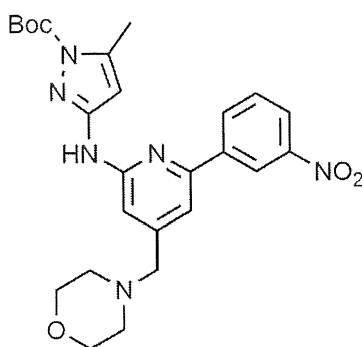
Bước 22-3: Điều chế 4-((2-clo-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl)metyl)morpholin



Hợp chất trung gian (0,7 g, 1 đương lượng) thu được trong bước 22-2 được

hòa tan trong 1,4-dioxan (7,0 mL) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (327,3 mg, 0,1 đương lượng), axit 3-nitrophenyl boronic (472,4 mg, 1 đương lượng), natri cacbonat (1,2 g, 4 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được hồi lưu lại trong 12 giờ để hoàn thành phản ứng. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 30°C hoặc thấp hơn, và sau đó được chiết với nước (15,0 mL) và etyl axetat (15,0 mL). Lớp etyl axetat được tách, được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (486,45 mg, hiệu suất: 51,5%).

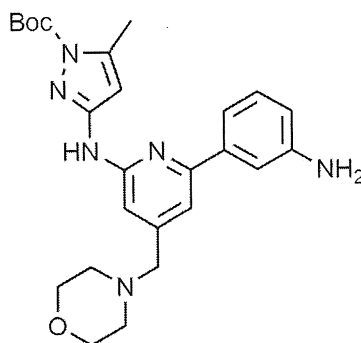
Bước 22-4: Điều chế t-butyl 5-metyl-3-((4-(morpholinometyl)-6-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl)amino-1H-pyrazol-1-carboxylat



Sau khi hợp chất trung gian (400,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 22-3 được hòa tan trong 1,4-dioxan (4,0 mL), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (219,5 mg, 0,2 đương lượng), Xantphos (277,7 mg, 0,4 đương lượng), t-butyl 3-amino-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat (236,3 mg, 1,0 đương lượng), mà là hợp chất trung gian thu được trong bước 1-3 của ví dụ 1, và natri cacbonat (381,6 mg, 3,0 đương lượng) được bổ sung tuần tự, và hỗn hợp được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi làm mát đến nhiệt độ 30°C hoặc thấp hơn, nước (4,0 mL) và etyl axetat (4,0 mL) được bổ sung vào, và sau đó các lớp được tách. Lớp etyl axetat được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan = 5:1) để

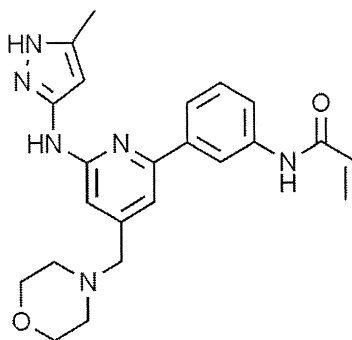
tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (326,4 mg, hiệu suất: 55,0%).

Bước 22-5: Điều chế t-butyl 3-((6-(3-aminophenyl)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)amino)-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat



Sau khi hợp chất trung gian (100,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 22-4 được hòa tan trong metanol (1,0 mL) và diclometan (1,0 mL), 10% paladi/cacbon (20,0 mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ bằng cách sử dụng bình cầu khí hydro để hoàn thành phản ứng. Hỗn hợp được lọc qua xelit và được rửa bằng metanol (1,0 mL) và diclometan (1,0 mL) và được cô. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan=1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (65,0 mg, hiệu suất: 70,0%).

Bước 22-6: Điều chế N-(3-(6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

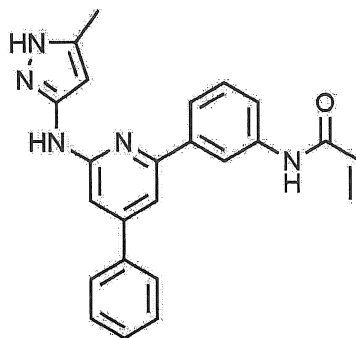


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (6,9 mg, hiệu suất: 68,1%) được thu theo cách tương tự như trong các bước 2-4 và 2-5 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-

4 của ví dụ 2, hợp chất trung gian thu được trong bước 22-5 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 2-3.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,1(s, 1H), 7,79-7,78(d, 1H), 7,63-7,62(d, 1H), 7,39-7,36(t, 1H), 7,18(s, 1H), 6,89(s, 1H), 6,46-6,43(d, 1H), 6,36-6,32(m, 1H), 5,85(s, 1H), 5,77-5,74(d, 1H), 3,72-3,71(t, 4H), 3,44(s, 2H), 2,45(t, 4H), 2,28(s, 3H)

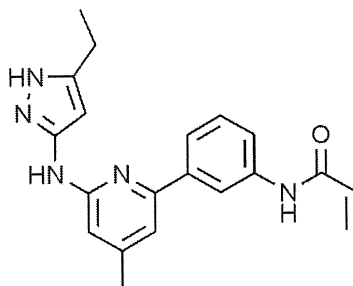
Ví dụ 23: Điều chế N-(3-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-phenylpyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,2 mg, hiệu suất: 51,2%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-1 của ví dụ 2, 2,6-dicloro-4-phenylpyridin được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 1-1.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,41(s, 1H), 7,81(d, 1H), 7,73(s, 1H), 7,71(t, 1H), 7,65(d, 1H), 7,49-7,42(m, 5H), 7,17(s, 1H), 6,50-6,38(m, 2H), 6,41(s, 1H), 5,79-5,77(d, 1H), 2,29(s, 3H)

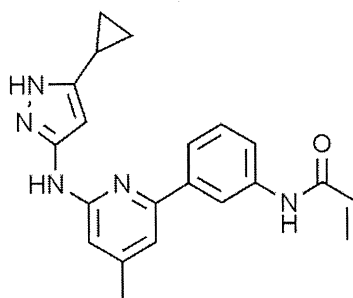
Ví dụ 24: Điều chế N-(3-(6-(5-etyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-metylpyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,3 mg, hiệu suất: 65,7%) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 2-2 đến 2-5 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-2 của ví dụ 2, hợp chất trung gian thu được trong bước 16-1 và t-butyl 3-amino-5-ethyl-1H-pyrazol-1-carboxylat được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 2-1 và t-butyl 3-amino-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat, một cách tương ứng.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,38(s, 1H), 7,80-7,79(d, 1H), 7,57-5,71(d, 1H), 7,45-7,42(t, 1H), 7,18(s, 1H), 6,95(s, 1H), 6,60(s, 1H), 6,48-6,45(d, 1H), 6,31-6,29(m, 1H), 5,80-5,78(d, 1H), 2,71-2,69(q, 2H), 2,36(s, 3H), 1,3-1,38(t, 1H)

Ví dụ 25: Điều chế N-(3-(6-((5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-methylpyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

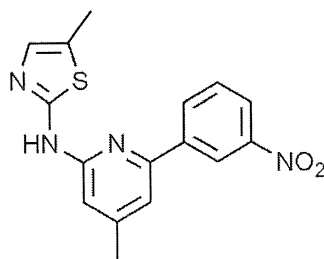


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (5,2 mg, hiệu suất: 52,8%) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 2-2 đến 2-5 của ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-2 của ví dụ 2, hợp chất trung gian thu được trong bước 16-1 và t-butyl 3-amino-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-carboxylat được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 2-1 và t-butyl 3-amino-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat, một cách tương ứng.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,27(s, 1H), 7,70(d, 1H), 7,69(d, 1H), 7,08(t, 1H), 6,71(s, 1H), 6,49-6,38(m, 2H), 5,80-5,78(d, 1H), 2,33(s, 3H), 1,89-1,88(m, 1H), 0,92(m, 2H), 0,73(m, 2H)

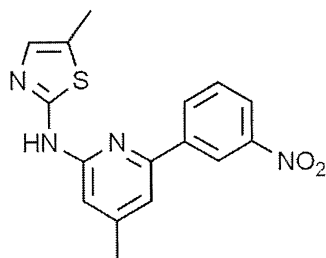
Ví dụ 26: Điều chế N-(3-(4-metyl-6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 26-1: Điều chế 5-metyl-N-(4-metyl-6-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl)thiazol-2-amin



Hợp chất trung gian (500,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 16-1 được hòa tan trong 1,4-dioxan (5,0 mL), và sau đó paladi axetat (45,1 mg, 0,1 đương lượng) và Xantphos (231,4 mg, 0,2 đương lượng) được bổ sung vào đó. 5-Metylthiazol-2-amin (228,3 mg, 1 đương lượng) và xeri cacbonat (1,9 g, 3 đương lượng) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 30 phút. Etyl axetat (10,0 mL) và nước (10,0 mL) được bổ sung vào, và sau đó chất rắn tạo thành được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (424,9 mg, hiệu suất: 65,4%).

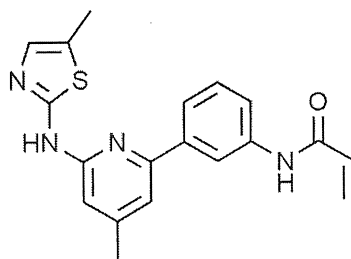
Bước 26-2: Điều chế N-(6-(3-aminophenyl)-4-metylpyridin-2-yl)-5-metylthiazol-2-amin



Hợp chất trung gian (427,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 26-1

được hòa tan trong dung dịch axit clohydric trong nước 6N (1,1 mL, 5 đương lượng). Nước (4,0 mL), metanol (4,0 mL) và diclometan (4,0 mL) được bổ sung vào và sau đó 10% paladi/cacbon (400,0 mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 30~50°C trong thời gian 12 giờ bằng cách sử dụng bình cầu khí hydro để hoàn thành phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng metanol (4,0 mL) và diclometan (4,0 mL), và sau đó được cô. Sau khi điều chỉnh độ pH đến 9~12 bằng cách sử dụng dung dịch natri hydroxit 12N, etyl axetat (2,0 mL) được bổ sung vào, và chất rắn được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (293,2 mg, hiệu suất: 75,2%).

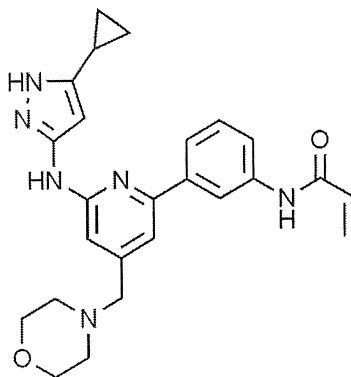
Bước 26-3: Điều chế N-(3-(4-metyl-6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất trung gian (290,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 26-2 được bổ sung vào tetrahydrofuran (3,0 mL) và nước (0,6 mL). Natri bicacbonat (246,5 mg, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào đó và sau đó làm mát đến 0~10°C. Acryloyl clorua (79,5 uL, 1,0 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0~10°C trong thời gian 1 giờ để hoàn thành phản ứng. Nước (6,0 mL) và diclometan (6,0 mL) được bổ sung vào và các lớp được tách. Lớp diclometan được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Etyl axetat (1,5 mL) được bổ sung vào và chất rắn được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (180,0 mg, hiệu suất: 52,5%).

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 8,45(s, 1H), 7,95-7,93(d, 1H), 7,48-7,45(m, 2H), 7,17(s, 1H), 7,06(s, 1H), 6,58(s, 1H), 6,50-6,46(d, 1H), 6,30(m, 1H), 5,80-5,78(d, 1H)

Ví dụ 27: Điều chế N-(3-(6-((5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

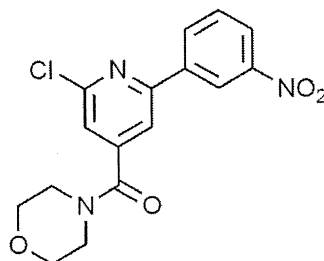


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,8 mg, hiệu suất 50,5%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 22, ngoại trừ rằng trong bước 22-4 của ví dụ 22, t-butyl 3-amino-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-carboxylat được sử dụng thay vì t-butyl 3-amino-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,30(s, 1H), 7,73-7,71(d, 1H), 7,67-7,66(d, 1H), 7,44-7,41(t, 1H), 7,25(s, 1H), 6,90(s, 1H), 6,47-6,38(m, 2H), 5,80-5,78(d, 1H), 3,72(t, 4H), 3,53(s, 2H), 2,53(t, 4H), 2,17(q, 1H), 0,94-0,88(m, 4H)

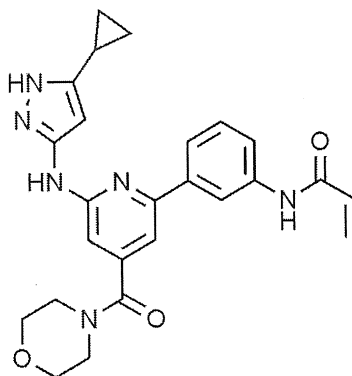
Ví dụ 28: Điều chế N-(3-(6-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 28-1: Điều chế (2-clo-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl)(morpholino)methanon



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (105,0 mg, hiệu suất 35,0%) được thu theo cách tương tự như trong bước 22-3 của ví dụ 22, hợp chất trung gian thu được trong bước 22-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-2.

Bước 28-2: Điều chế N-(3-(6-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

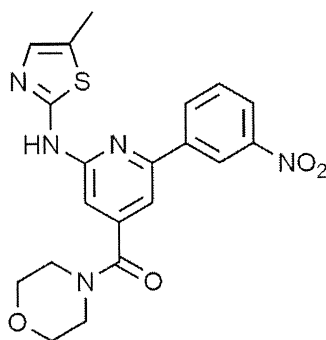


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (15,2 mg, hiệu suất 40,0%) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 22-4 đến 22-6 của ví dụ 22, ngoại trừ rằng trong bước 22-4 của ví dụ 22, hợp chất trung gian thu được trong bước 28-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-3.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,39(s, 1H), 7,77-7,75(d, 1H), 7,64-7,62(d, 1H), 7,44-7,41(t, 1H), 7,19(s, 1H), 6,96(s, 1H), 6,46-6,41(m, 2H), 6,10(s, 1H), 5,79-5,77(d, 1H), 3,89-3,87(t, 4H), 3,76(m, 2H), 3,64(m, 2H), 1,91-1,90(m, 1H), 0,96-0,92(m, 2H), 0,76-0,73(m, 2H)

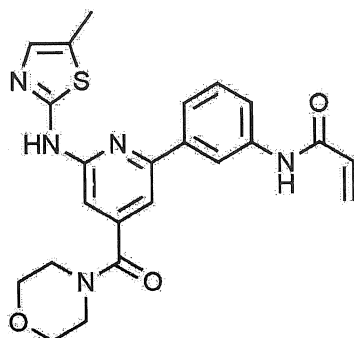
Ví dụ 29: Điều chế N-(3-(6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 29-1: Điều chế (2-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl) morpholino)methanon



Hợp chất trung gian (200,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 28-1 được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,0 mL), và sau đó paladi axetat (12,9 mg, 0,1 đương lượng) và Xantphos (66,5 mg, 0,2 đương lượng) được bổ sung vào đó. 5-Metylthiazol-2-amin (37,7 mg, 1 đương lượng) và xeri cacbonat (562,0 g, 3 đương lượng) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Etyl axetat (4,0 mL) và nước (4,0 mL) được bổ sung vào và sau đó chất rắn tạo thành được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (134,6 mg, hiệu suất: 55,0%).

Bước 29-2: Điều chế N-(3-(6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

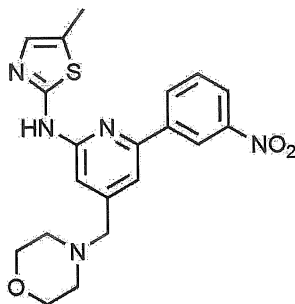


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (59,8 mg, hiệu suất: 60%) được thu theo cách tương tự như trong các bước 26-2 và 26-3 của ví dụ 26, ngoại trừ rằng trong bước 26-2 của ví dụ 26, hợp chất trung gian thu được trong bước 29-2 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 26-1.

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 8,74(s, 1H), 7,97-7,96(d, 1H), 7,56-7,55(d, 1H), 7,50-7,47(t, 1H), 7,40(s, 1H), 7,02(s, 1H), 6,92(s, 1H), 6,51-6,39(m, 2H) 5,81-5,78(d, 1H), 3,79(m, 4H), 3,60(m, 2H), 3,50(m, 2H), 2,43(s, 3H)

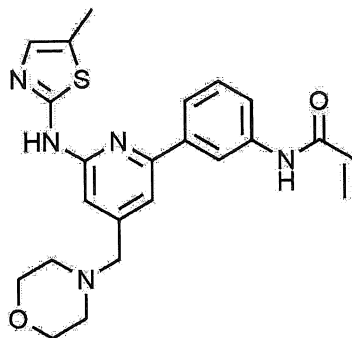
Ví dụ 30: Điều chế N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 30-1: Điều chế 5-metyl-N-(4-(morpholinometyl)-6-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl)thiazol-2-amin



Hợp chất trung gian (200,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 22-3 được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,0 mL), và sau đó paladi axetat (13,5 mg, 0,1 đương lượng) và Xantphos (69,4 mg, 0,2 đương lượng) được bổ sung vào đó. 5-Metylthiazol-2-amin (68,5 mg, 1 đương lượng) và xeri cacbonat (586,5 g, 3 đương lượng) được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp được phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Etyl axetat (4,0 mL) và nước (4,0 mL) được bổ sung vào, và chất rắn tạo thành được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (123,4 mg, hiệu suất: 50,0%).

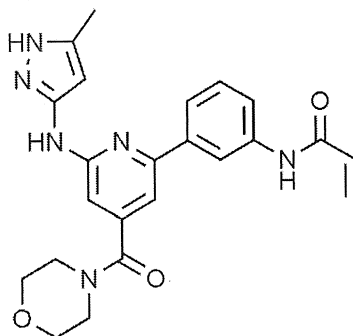
Bước 30-2: Điều chế N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (55,5 mg, hiệu suất 60,2%) được thu theo cách tương tự như trong các bước 26-2 và 26-3 của ví dụ 26, ngoại trừ rằng trong bước 26-2 của ví dụ 26, hợp chất trung gian thu được trong bước 30-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 26-1.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,34(s, 1H), 7,74-7,73(d, 1H), 7,65(d, 1H), 7,4(t, 1H), 7,25(s, 1H), 6,90(s, 1H), 6,48-6,41(m, 2H), 6,35(s, 1H), 5,80-5,77(d, 1H), 3,54(s, 2H), 2,52(m, 4H), 2,28(s, 3H), 1,64-1,62(m, 4H), 1,49(m, 2H)

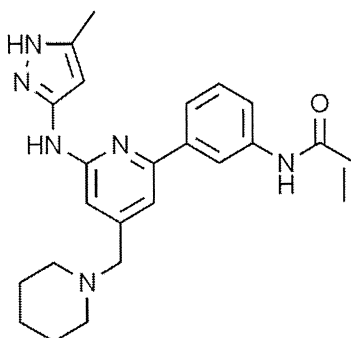
Ví dụ 31: Điều chế N-(3-(6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (15,5 mg, hiệu suất: 45,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 28, ngoại trừ rằng trong ví dụ 28, t-butyl 3-amino-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat được sử dụng thay vì t-butyl 3-amino-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-carboxylat.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,44(s, 1H), 7,78-7,76(d, 1H), 7,63-7,61(d, 1H), 7,44-7,41(t, 1H), 7,19(s, 1H), 6,97(s, 1H), 6,5-6,37(m, 2H), 6,26(d, 1H), 3,80(m, 4H), 3,65(m, 2H), 3,55(m, 2H), 2,29(s, 3H)

Ví dụ 32: Điều chế N-(3-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(piperidin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

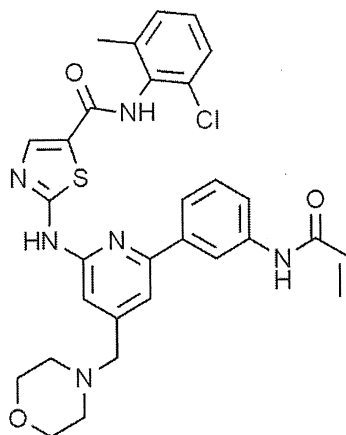


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (15,0 mg, hiệu suất: 50,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 22, ngoại trừ rằng trong bước 22-1 của ví dụ 22, piperidin được sử dụng thay vì morpholin.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,44(s, 1H), 7,78-7,76(d, 1H), 7,63-7,61(d,

1H), 7,44-7,41(t, 1H), 7,19(s, 1H), 6,97(s, 1H), 6,50-6,37(m, 2H), 6,37(s, 1H), 5,79-5,77(d, 1H), 3,80(m, 4H), 3,65(m, 2H), 3,45(m, 2H), 3,27(s, 3H)

Ví dụ 33: Điều chế 2-((6-(3-acrylamidophenyl)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)amino)-N-(2-clo-6-metylphenyl)thiazol-5-carboxamit

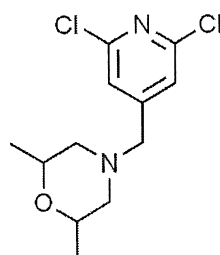


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (12,0 mg, hiệu suất: 45,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 30, ngoại trừ rằng trong bước 30-1 của ví dụ 30, 2-amino-N-(2-clo-6-metylphenyl)thiazol-5-carboxamit được sử dụng thay vì 5-metylthiazol-2-amin.

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 8,84(s, 1H), 8,19(s, 1H), 7,88-7,87(d, 1H), 7,57(s, 1H), 7,55(d, 1H), 7,48-7,45(t, 1H), 7,35-7,34(d, 1H), 7,26-7,21(m, 2H), 7,07(s, 1H), 6,32(m, 1H), 6,03-6,00(d, 1H), 5,48-5,45(d, 1H), 3,75-3,73(m, 4H), 3,26(s, 2H), 2,54(m, 4H), 2,32(s, 3H)

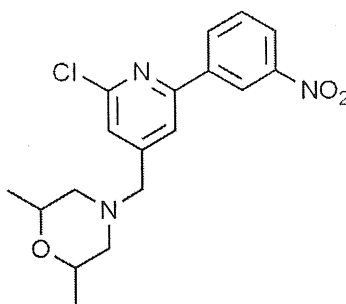
Ví dụ 34: Điều chế N-(3-(4-((2,6-dimetylmorpholino)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 34-1: Điều chế 4-((2,6-diclopyridin-4-yl)metyl)-2,6-dimetylmorpholin



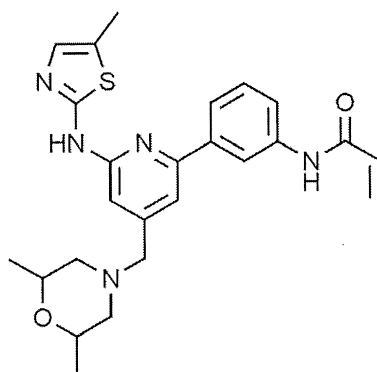
Hợp chất nêu ở tiêu đề này (429,7 mg, hiệu suất: 90,0%) được thu theo cách tương tự như trong các bước 22-1 và 22-2 của ví dụ 22, ngoại trừ rằng trong bước 22-1 của ví dụ 22, dimetylmorpholin được sử dụng thay vì morpholin.

Bước 34-2: Điều chế 4-((2-clo-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl)metyl)-2,6-dimetylmorpholin



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (131,5 mg, hiệu suất: 25,0%) được thu theo cách tương tự như trong bước 22-3 của ví dụ 22, ngoại trừ rằng trong bước 22-3 của ví dụ 22, hợp chất trung gian thu được trong bước 34-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-2.

Bước 34-3: Điều chế N-(3-(4-((2,6-dimetylmorpholino)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

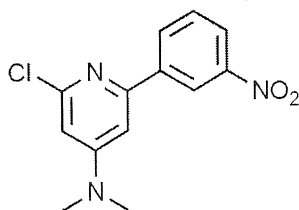


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (10,0 mg, hiệu suất: 40,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 30, ngoại trừ rằng trong bước 30-1 của ví dụ 30, 4-((2-clo-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl)metyl)-2,6-dimetylmorpholin được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-3.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,49(s, 1H), 7,97-7,96(d, 1H), 7,58(d, 1H), 7,50-7,47(t, 1H), 7,32(s, 1H), 7,09(s, 1H), 6,82(s, 1H), 6,50-6,47(d, 1H), 6,33-6,27(m, 1H), 5,82-5,20(d, 1H), 3,75-3,74(s, 2H), 2,73-2,71(d, 2H), 2,44(s, 3H), 1,83-1,79(t, 2H), 1,16(s, 3H), 1,14(s, 3H)

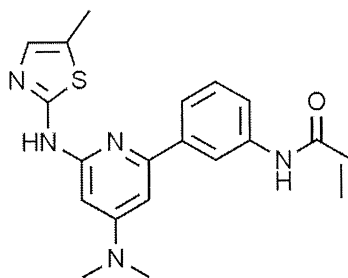
Ví dụ 35: Điều chế N-(3-(4-(dimethylamino)-6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 35-1: Điều chế 2-clo-N,N-dimetyl-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-amin



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (131,5 mg, hiệu suất: 28,0%) được thu theo cách tương tự như trong bước 22-3 của ví dụ 22, ngoại trừ rằng trong bước 22-3 của ví dụ 22, 2,6-diclo-N,N-dimetylpyridin-4-amin được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-2.

Bước 35-2: Điều chế N-(3-(4-(dimethylamino)-6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



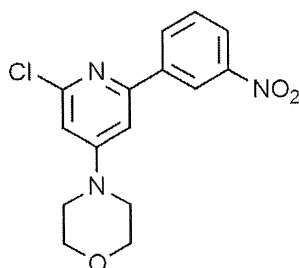
Hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,5 mg, hiệu suất: 50,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 30, ngoại trừ rằng trong bước 30-1 của ví dụ 30, hợp chất trung gian thu được trong bước 35-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-3.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,26(s, 1H), 7,85(d, 2H), 7,45(m, 2H), 7,05(s,

1H), 6,70(s, 1H), 6,48-6,44(d, 1H), 6,33(s, 1H), 6,31-6,29(m, 1H), 5,80-5,78(d, 1), 3,09(s, 6H), 2,35(s, 3H)

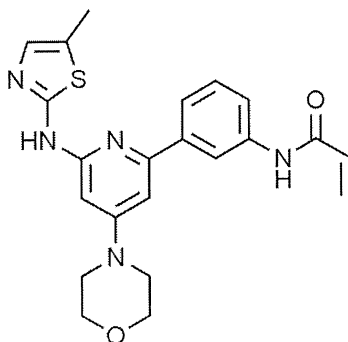
Ví dụ 36: Điều chế N-(3-(6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-morpholinopyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 36-1: Điều chế 4-(2-clo-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl)morpholin



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (210,0 mg, hiệu suất: 28,0%) được thu theo cách tương tự như trong bước 22-3 của ví dụ 22, ngoại trừ rằng trong bước 22-3 của ví dụ 22, 4-(2,6-diclopypyridin-4-yl)morpholin được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-2.

Bước 36-2: Điều chế N-(3-(6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-morpholinopyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



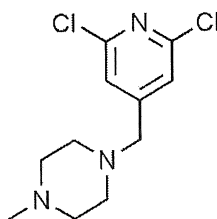
Hợp chất nêu ở tiêu đề này (10,5 mg, hiệu suất: 45,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 30, ngoại trừ rằng trong bước 30-1 của ví dụ 30, hợp chất trung gian thu được trong bước 36-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-3.

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 8,46(s, 1H), 7,86-7,85(d, 1H), 7,61-7,59(d, 1H), 7,44-7,41(t, 1H), 7,00(s, 1H), 6,67(s, 1H), 6,50-6,37(m, 2H), 5,79-5,77(d,

1H), 3,85(m, 4H), 3,50(m, 4H), 3,24(s, 3H)

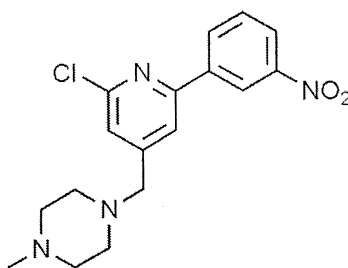
Ví dụ 37: Điều chế N-(3-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 37-1: Điều chế 1-((2,6-diclopyridin-4-yl)methyl)-4-methylpiperazin



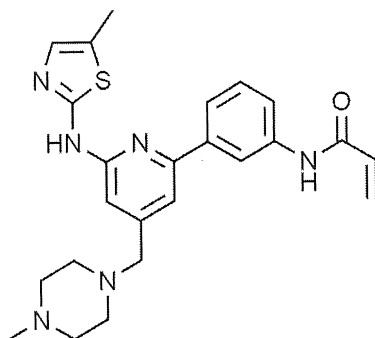
Hợp chất nêu ở tiêu đề này (350,0 mg, hiệu suất: 80,0%) được thu theo cách tương tự như trong các bước 22-1 và 22-2, ngoại trừ rằng trong bước 22-1 của ví dụ 22, 1-methylpiperazin được sử dụng thay vì morpholin.

Bước 37-2: Điều chế 1-((2-clo-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl)methyl)-4-methylpiperazin



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (140,6 mg, hiệu suất: 30,0%) được thu theo cách tương tự như trong bước 22-3 của ví dụ 22, ngoại trừ rằng trong bước 22-3 của ví dụ 22, hợp chất trung gian thu được trong bước 37-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-2.

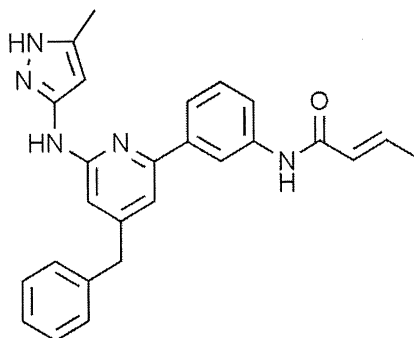
Bước 37-3: Điều chế N-(3-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (15,0 mg, hiệu suất: 45,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 30, ngoại trừ rằng trong bước 30-1 của ví dụ 30, hợp chất trung gian thu được trong bước 37-2 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-3.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,95-7,93(d, 1H), 7,55(d, 1H), 7,45(t, 1H), 7,40(s, 1H), 6,99(s, 1H), 6,90(s, 1H), 6,52-6,47(m, 2H), 5,80(d, 1H), 3,58(s, 2H), 2,6(m, 8H), 2,41(s, 3H), 2,35(s, 3H)

Ví dụ 38: Điều chế (E)-N-(3-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)but-2-enamit

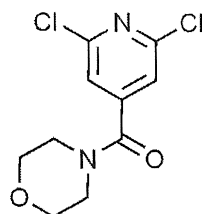


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (15,0 mg, hiệu suất: 35,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 2, ngoại trừ rằng trong bước 2-4 của ví dụ 2, (E)-but-2-enoyl clorua được sử dụng thay vì acryloyl clorua.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,22(s, 1H), 7,65-7,62(m, 2H), 7,40-7,37(t, 1H), 7,31-7,26(m, 5H), 7,22-7,19(t, 1H), 7,08(s, 1H), 6,97-6,93(m, 1H), 6,69(s, 1H), 6,16(d, 1H), 3,95(s, 2H), 2,25(s, 3H), 1,94-1,91(d, 3H)

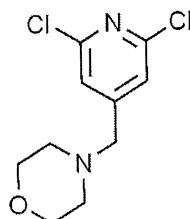
Ví dụ 39: Điều chế N-(3-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 39-1: Điều chế (2,6-diclopyridin-4-yl)(morpholino)methanon



Sau khi 1,1'-cacbonyldiimidazol (5,0 g, 1,2 đương lượng) được hòa tan trong dimetylformamit (30,0 mL), axit 2,6-dicloisonicotinic (5,0 g, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Morpholin (2,7 mL, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tạo huyền phù đặc với diclometan và được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu trắng, 5,5 g, hiệu suất: 81%).

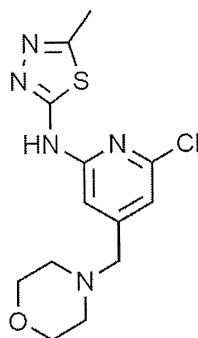
Bước 39-2: Điều chế 4-((2,6-diclopyridin-4-yl)metyl)morpholin



Hợp chất trung gian (5,5 g, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 39-1 được hòa tan trong diclometan (60,0 mL), và sau đó dung dịch boran tetrahydrofuran 0,9 M (87,0 mL, 3,7 đương lượng) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 72 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan=1:1) để tạo

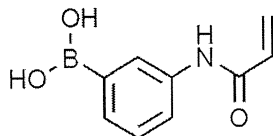
ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu trắng, 3,4 g, hiệu suất: 66%).

Bước 39-3: Điều chế N-(6-clo-4- (morpholinometyl)pyridin-2-yl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin



Sau khi hợp chất trung gian (100,0 mg, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 39-2 được hòa tan trong 1,4-dioxan (10,0 mL), natri cacbonat (127,2 mg, 3,0 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (73,3 mg, 0,2 đương lượng), Xantphos (92,6 mg, 0,4 đương lượng) và 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (46,6 mg, 1,0 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được khuấy ở 140°C trong thời gian 12 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tạo huyền phù đặc trong diclometan và sau đó được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu trắng, 24,1 mg, hiệu suất: 19%).

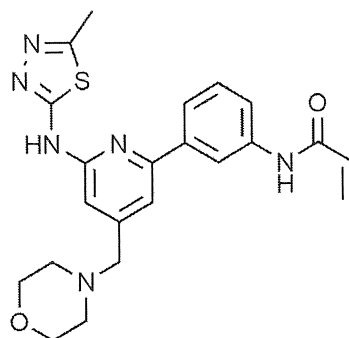
Bước 39-4: Điều chế axit (3-acrylamidophenyl)boronic



Sau khi axit (3-aminophenyl)boronic (10,0 g, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong diclometan (80,0 mL), diisopropyletylamin (11,2 mL, 1,0 đương lượng) và acryloyl clorua (5,24 mL, 10 đương lượng) được bổ sung tuần tự ở nhiệt độ 0~5°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0~5°C trong thời gian 1 giờ. Nước được bổ sung

vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (Diclometan: metanol = 10: 1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu vàng, 5,0 g, hiệu suất: 41%).

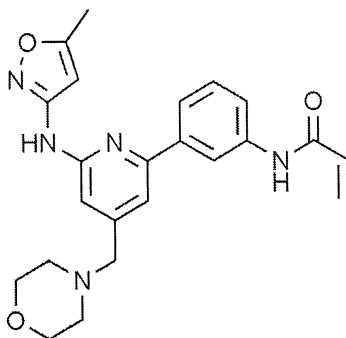
Bước 39-5: Điều chế N-(3-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Sau khi hợp chất trung gian (20,0 mg, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 39-3 được hòa tan trong 1,4-dioxan (3,0 mL), hợp chất trung gian thu được trong bước 39-4 (11,7 mg, 1,0 đương lượng), natri cacbonat (25,4 mg, 4,0 đương lượng), nước (1,0 mL) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (6,9 mg, 0,1 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được khuấy ở 140°C trong thời gian 12 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan=4:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu vàng, 3,3 mg, hiệu suất: 13%).

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 8,78(s, 1H), 7,85(d, 1H), 7,50-7,43(m, 3H), 7,01(s, 1H), 6,51(m, 1H), 6,42(m, 1H), 5,80(d, 1H), 3,73(m, 4H), 3,60(s, 2H), 2,70(s, 3H), 2,50(m, 4H)

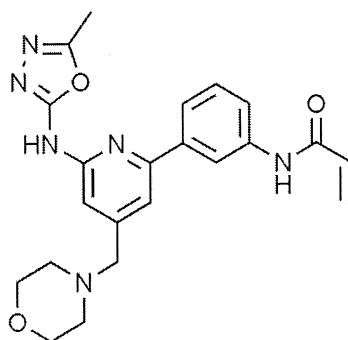
Ví dụ 40: Điều chế N-(3-(6-((5-metylisoxazol-3-ylamino)-4-(morpholino)metyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,6 mg, hiệu suất: 27%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 39, ngoại trừ rằng trong bước 39-3 của ví dụ 39, 5-methylisoxazol-3-amin được sử dụng thay vì 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,28(s, 1H), 7,81(d, 1H), 7,68(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,34(s, 1H), 6,46(m, 1H), 6,37(d, 1H), 5,79(d, 1H), 3,73(m, 4H), 3,65(s, 2H), 2,54(m, 4H), 2,26(s, 3H)

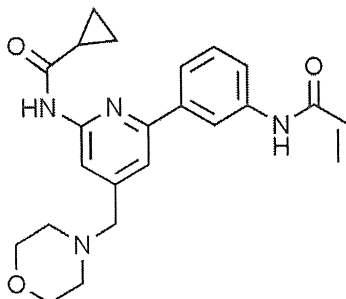
Ví dụ 41: Điều chế N-(3-(6-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (16,0 mg, hiệu suất: 21%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 39, ngoại trừ rằng trong bước 39-3 của ví dụ 39, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,40(s, 1H), 7,82(d, 1H), 7,78(m, 1H), 7,53(d, 1H), 7,43(s, 1H), 7,36(t, 1H), 6,43(m, 1H), 6,38(d, 1H), 5,79(d, 1H), 3,73(m, 4H), 3,62(s, 2H), 2,53(m, 4H), 2,49(s, 3H)

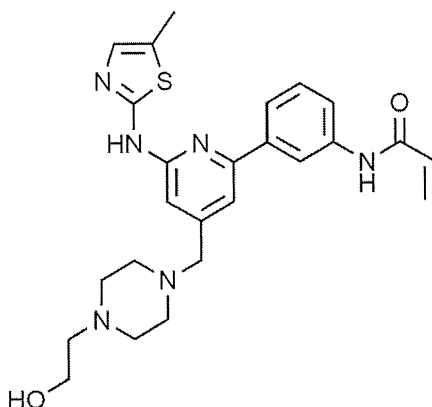
Ví dụ 42: Điều chế N-(6-(3-acrylamidophenyl)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)xyclopropanocarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (22,1 mg, hiệu suất: 20%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 39, ngoại trừ rằng trong bước 39-3 của ví dụ 39, xyclopropanocarboxamit được sử dụng thay vì 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,41(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,81(d, 1H), 7,59(m, 2H), 7,42(t, 1H), 6,46(m, 1H), 6,38(d, 1H), 5,79(d, 1H), 3,72(m, 4H), 3,59(s, 2H), 2,51(m, 4H), 1,92(m, 1H), 1,00(m, 2H), 0,92(m, 2H)

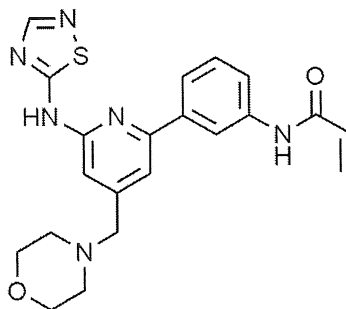
Ví dụ 43: Điều chế N-(3-(4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (10,0 mg, hiệu suất: 50,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 37, ngoại trừ rằng trong bước 37-1 của ví dụ 37, 2-(pyrerezin-1-yl)ethan-1-ol được sử dụng thay vì 1-metylpiperazin.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,67(s, 1H), 7,96-7,94(d, 1H), 7,56-7,55(d, 1H), 7,48-7,45(t, 1H), 7,43(s, 1H), 6,99(s, 1H), 6,92(s, 1H), 6,52-6,39(m, 1H), 5,81-5,79(d, 1H), 4,59(s, 2H), 3,68(t, 2H), 2,6-2,8(m, 8H), 2,42(s, 3H)

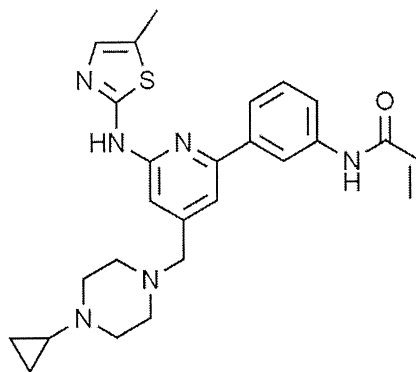
Ví dụ 44: Điều chế N-(3-(6-((1,2,4-thiadiazol-5-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (5,3 mg, hiệu suất: 9%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 39, ngoại trừ rằng trong bước 39-3 của ví dụ 39, 1,2,4-thiadiazol-5-amin được sử dụng thay vì 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,49(s, 1H), 8,23(s, 1H), 7,91(d, 1H), 7,70(d, 1H), 7,51(m, 2H), 7,13(s, 1H), 6,50(m, 1H), 6,42(d, 1H), 5,80(d, 1H), 3,74(m, 4H), 3,64(s, 2H), 2,53(m, 4H)

Ví dụ 45: Điều chế N-(3-(4-((4-xyclopropylpiperazin-1-yl)metyl)-6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

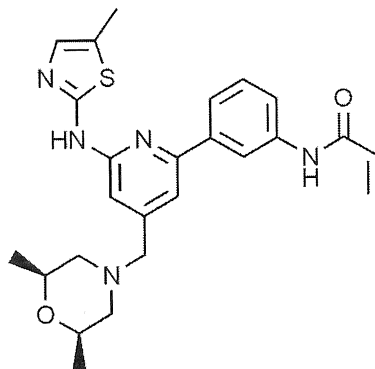


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (13,0 mg, hiệu suất: 52,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 37, ngoại trừ rằng trong bước 37-1 của ví dụ 37, 1-xyclopropylpiperazin được sử dụng thay vì 1-metylpipeazin.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,44(s, 1H), 7,97-7,96(d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,50-7,47(t, 1H), 7,29(s, 1H), 7,14(s, 1H), 6,81(s, 1H), 6,50-6,47(d, 1H), 6,33-

6,27(m, 1H), 5,82-5,80(d, 1H), 3,52(s, 3H), 2,69(m, 4H), 2,50(m, 4H), 2,46(s, 3H), 0,80(m, 1H), 0,45-0,44(m, 2H), 0,41-0,40(m, 2H)

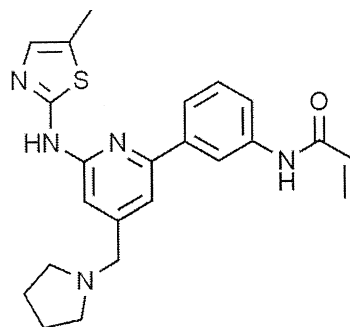
Ví dụ 46: Điều chế N-(3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (12,0 mg, hiệu suất: 45,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 37, ngoại trừ rằng trong bước 37-1 của ví dụ 37, (2S,6R)-2,6-dimethylmorpholin được sử dụng thay vì 1-methylpiperazin.

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 8,48(s, 1H), 7,98-7,96(d, 1H), 7,58(d, 1H), 7,50-7,49(t, 1H), 7,32(s, 1H), 7,09(s, 1H), 6,81(s, 1H), 6,50-6,47(d, 1H), 6,30(m, 1H), 5,82-5,80(d, 1H), 3,75-3,72(m, 2H), 3,49(s, 2H), 2,74-2,72(d, 2H), 2,45(s, 3H), 1,83-1,79(t, 2H), 1,16-1,13(d, 6H)

Ví dụ 47: Điều chế N-(3-(6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

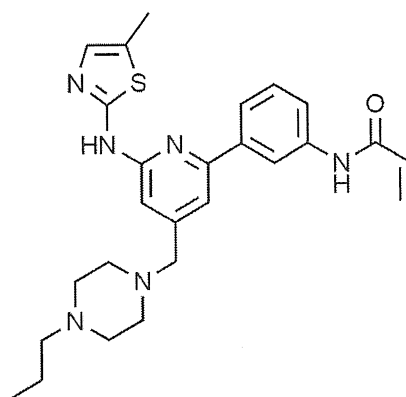


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (18,0 mg, hiệu suất: 40,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 37, ngoại trừ rằng trong bước 37-1 của ví dụ 37,

pyrrolidin được sử dụng thay vì 1-methylpiperazin.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,43(s, 1H), 7,96-7,95(d, 1H), 7,49-7,46(m, 2H), 7,38(s, 1H), 7,01(s, 1H), 6,81(s, 1H), 6,49-6,46(d, 1H), 6,3(m, 1H), 5,81-5,79(d, 1H)

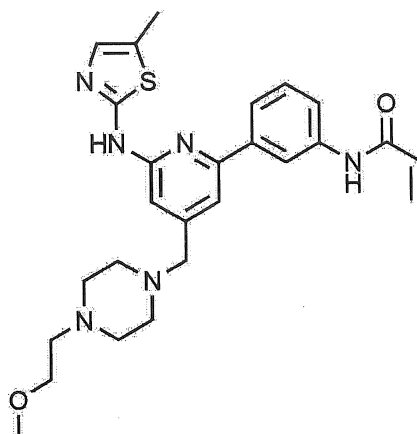
Ví dụ 48: Điều chế N-(3-(6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-((4-propylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,0 mg, hiệu suất: 35,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 37, mà trong bước 37-1 của ví dụ 37, 1-propylpiperazin được sử dụng thay vì 1-methylpiperazin.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,43(s, 1H), 7,97-7,95(d, 1H), 7,64-7,62(m, 2H), 7,49-7,45(t, 1H), 7,17(s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,50-6,46(d, 1H), 6,35-6,29(m, 1H), 5,81-5,78(d, 1H), 2,54(m, 4H), 2,34-2,31(t, 2H), 1,79(4H), 1,54-1,49(m, 4H), 0,91-0,88(t, 3H)

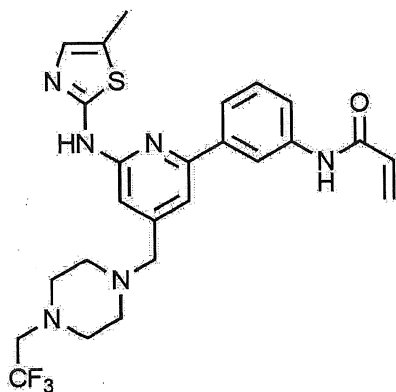
Ví dụ 49: Điều chế N-(3-(4-((4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (6,8 mg, hiệu suất: 40,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 37, ngoại trừ rằng trong bước 37-1 của ví dụ 37, 1-(2-methoxyethyl) piperazin được sử dụng thay vì 1-metylpiperazin.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,41(s, 1H), 7,96-7,94(d, 1H), 7,76(d, 1H), 7,47-7,43(t, 1H), 7,21(s, 1H), 6,49-6,46(d, 1H), 6,46-6,30(m, 1H), 5,79-5,77(d, 1H), 3,52-3,49(t, 2H), 3,48(s, 1H), 3,34(s, 3H), 2,60-2,59(t, 2H), 2,54(m, 4H), 2,36(s, 3H)

Ví dụ 50: Điều chế N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

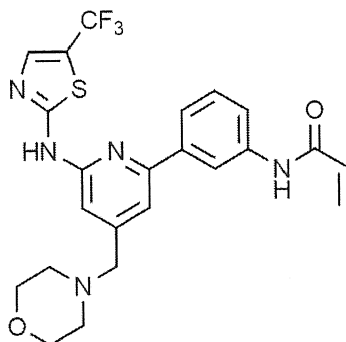


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (10,0 mg, hiệu suất: 40,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 37, ngoại trừ rằng trong bước 37-1 của ví dụ 37, 1-(2,2,2-trifloetyl)piperazin được sử dụng thay vì 1-metylpiperazin.

^1H NMR(500 MHz, DMSO): 8,63(s, 1H), 7,87-7,85(d, 1H), 7,64-7,62(d, 1H), 7,47-7,44(t, 1H), 7,30(s, 1H), 7,03(s, 1H), 6,94(s, 1H), 6,50-6,45(m, 1H),

6,30-6,26(d, 1H), 5,7-5,73(m, 1H), 3,49(s, 2H), 3,16-3,14(m, 2H), 2,64(m, 4H), 2,42(m, 4H), 2,36(s, 3H)

Ví dụ 51: Điều chế N-(3-(4-(morpholinometyl)-6-((5-(triflometyl)thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

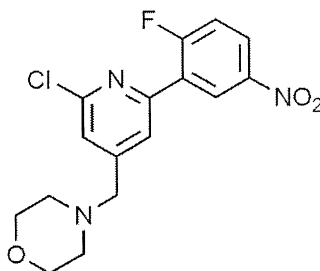


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (7,0 mg, hiệu suất: 42,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 30, ngoại trừ rằng trong bước 30-1 của ví dụ 30, 5-(triflometyl) thiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-metylthiazol-2-amin.

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 8,53(s, 1H), 7,89-7,88(d, 1H), 7,74(s, 1H), 7,58-7,52(d, 1H), 7,50-7,46(t, 1H), 7,42(s, 1H), 6,86(s, 1H), 6,50-6,47(d, 1H), 3,31-3,25(m, 1H), 5,83-5,81(d, 1H), 3,75-3,74(m, 4H), 3,62(s, 2H), 2,50(m, 4H).

Ví dụ 52: Điều chế N-(4-flo-3-(6-(5-metylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

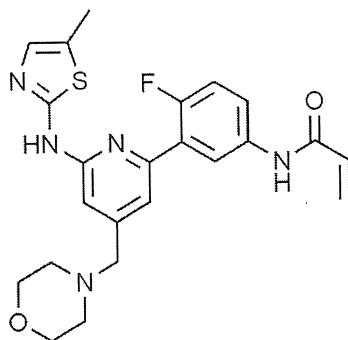
Bước 52-1: Điều chế 4-((2-clo-6-(2-flo-5-nitrophenyl)pyridin-4-yl)metyl)morpholin



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (150,0 mg, hiệu suất 25,0%) được thu theo cách tương tự như trong bước 22-3 của ví dụ 22, ngoại trừ rằng trong bước 22-3 của ví

dụ 22, axit (2-flu-5-nitrophenyl)boronic được sử dụng thay vì axit 3-nitrophenyl boronic.

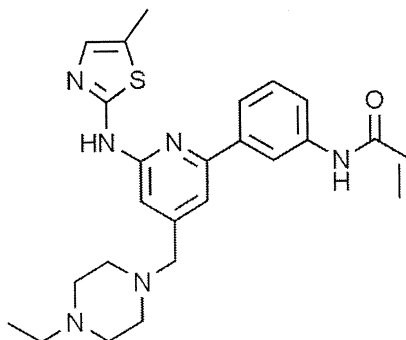
Bước 52-2: Điều chế N-(4-flu-3-(6-(5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (25,0 mg, hiệu suất: 35,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 30, ngoại trừ rằng trong bước 30-1 của ví dụ 30, hợp chất trung gian thu được trong bước 52-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-3.

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 11,06(s, 1H), 10,29(s, 1H), 8,66-8,64(m, 1H), 7,62-7,61(m, 1H), 7,32-7,28(m, 2H), 7,02(s, 1H), 6,99(s, 1H), 6,48-6,35(m, 1H), 6,29-6,25(d, 1H), 5,77-5,75(d, 1H), 3,59-3,58(m, 4H), 3,49(s, 2H), 2,39(m, 4H), 2,31(s, 3H)

Ví dụ 53: Điều chế N-(3-(4-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)-6-(5-methylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenylacrylamit

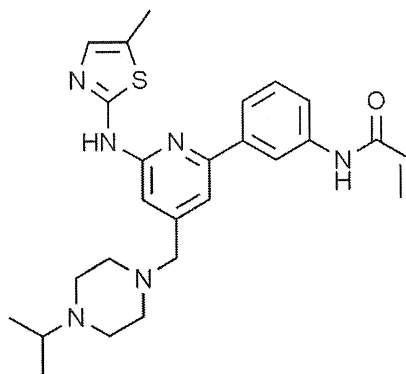


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (7,0 mg, hiệu suất 38,0%) được thu theo cách

tương tự như trong ví dụ 37, ngoại trừ rằng trong bước 37-1 của ví dụ 37, 1-ethylpiperazin được sử dụng thay vì 1-methylpiperazin.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,45(s, 1H), 7,96-7,95(d, 1H), 7,67(s, 1H), 7,65-7,63(d, 1H), 7,48-7,45(t, 1H), 7,16(s, 1H), 6,90(s, 1H), 6,50-6,46(d, 1H), 6,35-6,30(m, 1H), 5,80-5,78(d, 1H), 3,50(s, 2H), 2,50(m, 8H), 2,39(q, 2H), 2,37(s, 3H), 1,11-1,08(t, 3H)

Ví dụ 54: Điều chế N-(3-(4-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)-6-(5-methylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

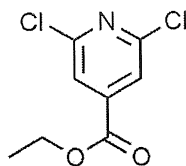


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (15,0 mg, hiệu suất 40,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 37, ngoại trừ rằng trong bước 37-1 của ví dụ 37, 1-isopropylpiperazin được sử dụng thay vì 1-methylpiperazin.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,844(s, 1H), 7,97-7,95(d, 1H), 7,63(d, 1H), 7,50-7,48(m, 2H), 7,31(s, 1H), 7,08(s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,50-6,46(d, 1H), 6,31(m, 1H), 5,81-5,79(d, 1H), 3,53(s, 2H), 2,75(m, 1H), 2,59(m, 8H), 2,44(s, 3H), 1,08(s, 3H), 1,06(s, 3H)

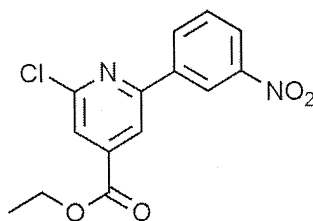
Ví dụ 55: Điều chế N-(3-(4-((4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)metyl)-6-(5-methylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 55-1: Điều chế etyl 2,6-dicloisonicotinat



Axit 2,6-dicloisonicotinic (5,0 g, 26,0 mmol) được hòa tan trong etanol (50 mL), được làm mát đến nhiệt độ 0°C, và sau đó thionyl clorua (78,1 mL, 78,1 mmol, dung dịch diclometan 1 M) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy trong thời gian 20 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Cặn đã được cô được hòa tan trong một lượng nhỏ diclometan, và nước được bổ sung từ từ từng giọt vào, và sau đó được lọc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,5 g, hiệu suất: 61,1%).

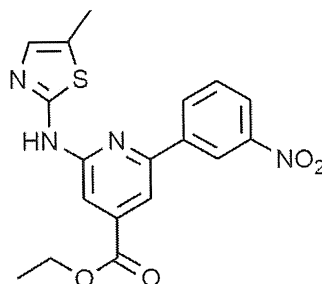
Bước 55-2: Điều chế ethyl 2-clo-6-(3-nitrophenyl)isonicotinat



Hợp chất trung gian (500,0 mg, 2,3 mmol) thu được trong bước 55-1, xeri cacbonat (1,1 g, 3,4 mmol), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (166,3 mg, 0,02 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan: H₂O (dung dịch 6:1, 10 mL), và sau đó được khuấy trong 10 phút. Axit 3-nitrophenyl boronic (379,0 mg, 2,3 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, lớp hữu cơ được tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và phần lọc được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (Diclometan: n-hexan=1:10 → Diclometan: n-hexan=1:5) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (292,0 mg, hiệu suất 41,9%).

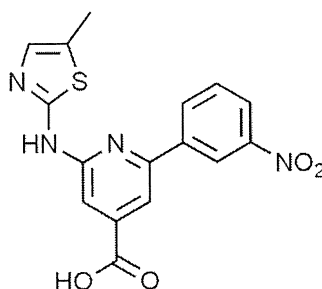
Bước 55-3: Điều chế ethyl 2-((5-metylthiazol-2-yl)amino)-6-(3-

nitrophenyl)isonicotinat



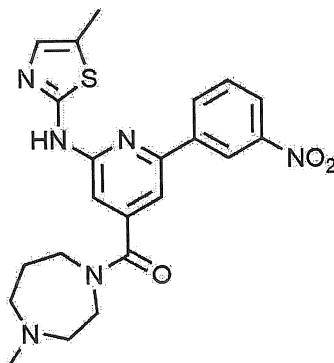
Hợp chất trung gian (140,0 mg, 0,5 mmol) thu được trong bước 55-2, paladi axetat (10,3 mg, 0,05 mmol), xeri cacbonat (446,2 mg, 1,4 mmol), và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl-xanthen (52,8 mg, 0,09 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5 mL) và sau đó được khuấy trong thời gian 10 phút. 2-Aminothiazol (52,1 mg, 0,5 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng và được phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở 150°C trong 30 phút. 5 mL etyl axetat được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó nước được bổ sung vào, được khuấy trong 30 phút, và được lọc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (150 mg, hiệu suất: 88,9%).

Bước 55-4: Điều chế axit 2-((5-metylthiazol-2-yl)amino)-6-(3-nitrophenyl)isonicotinic



Hợp chất trung gian (360,0 mg, 1,0 mmol) thu được trong bước 55-3 được hòa tan trong ethanol (3 mL), và sau đó dung dịch natri hydroxit 1M (8 mL) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm mát dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung từng giọt vào và được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (189 mg, hiệu suất 56,8%).

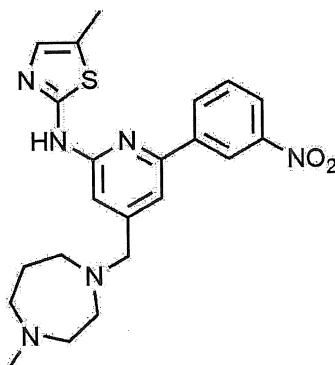
Bước 55-5: Điều chế (4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)(2-((5-metylthiazol-2-yl)amino)-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl)methanon



Hợp chất trung gian (180,0 mg, 0,5 mmol) thu được trong bước 55-4, 1-hydroxybenzothiazol (97,0 mg, 0,6 mmol), và 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodimit hydroclorua (121,3 mg, 0,6 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 mL) và được khuấy trong 30 phút. 1-Metylhomopiperazin (68,9 uL, 0,6 mmol) được bổ sung từng giọt vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ.

Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà được chiết với etyl axetat. Lốp hữu cơ được xử lý bằng natri sulfat, sau đó được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (180,0 mg, hiệu suất: 75,6%).

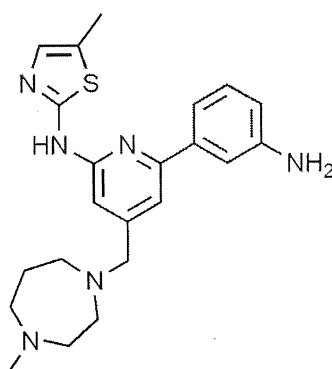
Bước 55-6: Điều chế 5-metyl-N-(4-((4-metyl-1,4-diazepin-1-yl)metyl)-6-(3-nitrophenyl)pyridin-2-yl)thiazol-2-amin



Hợp chất trung gian (170,0 mg, 0,4 mmol) thu được trong bước 56-5 được

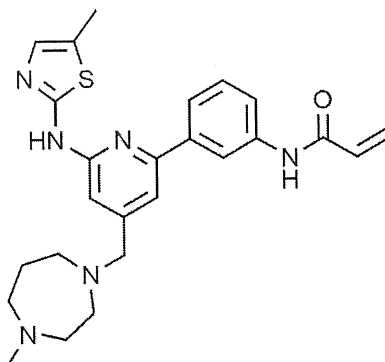
hòa tan trong diclometan (1 mL). Sau khi thay thế bằng khí nitơ, boran (dung dịch tetrahydrofuran 0,9 M, 1,3 mL) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 50°C trong thời gian 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến 0°C, dung dịch axit clohydric trong nước 4N (2 mL, 7,5 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa đến độ pH=12 bằng dung dịch natri hydroxit 50% trọng lượng, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và sau đó được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (120,0 mg, hiệu suất: 72,8%).

Bước 55-7: Điều chế N-(6-(3-aminophenyl)-4-((4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)metyl)pyridin-2-yl) -5-metylthiazol-2-amin



Hợp chất trung gian (100,0 mg, 0,2 mmol) thu được trong bước 55-6 được hòa tan trong metanol (1 mL), và axit clohydric 1M (dung dịch etyl axetat, 5 giọt) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó, và hỗn hợp được khuấy dưới khí hydro trong thời gian 15 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua xelit, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (56,0 mg, hiệu suất: 93,2%).

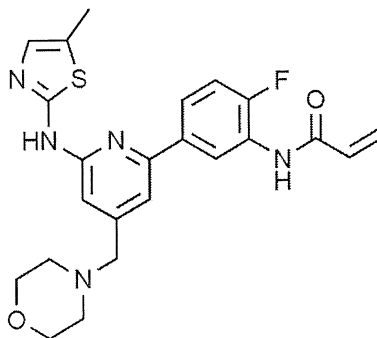
Bước 55-8: Điều chế N-(3-(4-((4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất trung gian (56,0 mg, 0,1 mmol) thu được trong bước 55-7, natri bicacbonat (23,0 mg, 0,3 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran: dung dịch được trộn nước (2 mL: 0,3 mL), và acryloyl clorua (11,1 μ L, 0,1 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó, và sau đó dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô. Cặn đã được cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (Diclometan: metanol=10:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (10,0 mg, hiệu suất: 15,8%).

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 10,05(s, 1H), 8,38(s, 1H), 7,83-7,59(m, 2H), 7,40-7,32(t, 1H), 7,02-6,82(m, 3H), 6,55-6,52(m, 2H), 6,43-6,40(m, 1H), 5,71-5,83(d, 2H), 3,77-3,79(m, 4H), 3,58-3,35(m, 4H), 2,75(s, 2H), 2,60-2,48(m, 2H) 2,40(s, 3H), 2,01(s, 3H).

Ví dụ 56: Điều chế N-(2-flu-5-(6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

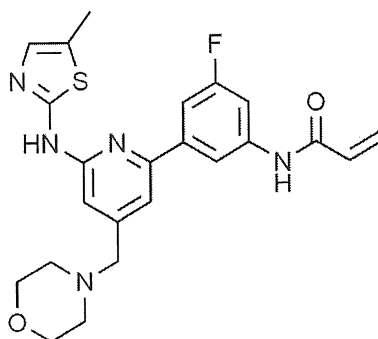


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (12,0 mg, hiệu suất: 35,0%) được thu theo cách

tương tự như trong ví dụ 52, ngoại trừ rằng trong bước 52-1 của ví dụ 52, axit (4-flo-3-nitrophenyl)boronic được sử dụng thay vì axit (2-flo-5-nitrophenyl)boronic.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 9,29(d, 1H), 7,98-7,95(m, 1H), 7,54(s, 1H), 7,46(s, 1H), 7,10(s, 1H), 6,82(s, 1H), 6,52-6,49(d, 1H), 6,37-3,61(m, 1H), 5,86-5,54(d, 1H), 3,76(m, 4H), 3,52(s, 2H), 2,5(m, 4H), 2,47(s, 3H)

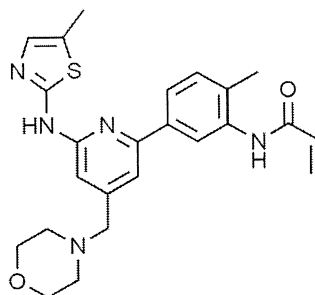
Ví dụ 57: Điều chế N-(3-flo-5-(6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (12,0 mg, hiệu suất 35,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 52, ngoại trừ rằng trong bước 52-1 của ví dụ 52, axit (3-flo-5-nitrophenyl)boronic được sử dụng thay vì axit (2-flo-5-nitrophenyl)boronic.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) : 8,15(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,53(s, 1H), 7,10(s, 1H), 6,85(s, 1H), 6,51-6,47(d, 1H), 6,32-6,42(m, 1H), 5,84-5,82(d, 1H), 3,74(m, 4H), 3,84(s, 2H), 2,49(m, 4H), 2,44(s, 3H)

Ví dụ 58: Điều chế N-(2-metyl-5-(6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

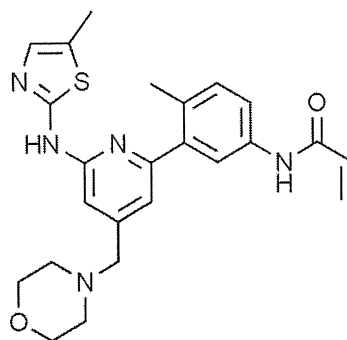


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (20,0 mg, hiệu suất: 45,0%) được thu theo cách

tương tự như trong ví dụ 52, ngoại trừ rằng trong bước 52-1 của ví dụ 52, axit (4-metyl-3-nitrophenyl)boronic được sử dụng thay vì axit (2-flu-5-nitrophenyl)boronic.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 7,80(s, 1H), 7,75(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,15(s, 1H), 6,95(s, 1H), 6,90(s, 1H), 6,40(d, 1H), 6,30(m, 1H), 5,8(d, 1H), 3,80(m, 4H), 3,50(s, 2H), 2,49(m, 4H), 2,40(s, 3H)

Ví dụ 59: Điều chế N-(4-metyl-3-(6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

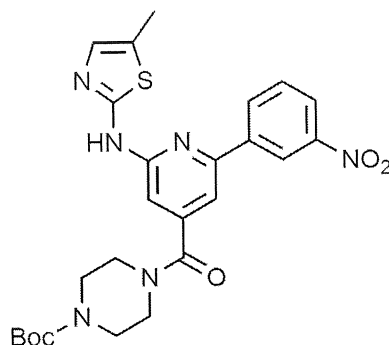


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (15,0 mg, hiệu suất: 40,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 52, ngoại trừ rằng trong bước 52-1 của ví dụ 52, axit (2-metyl-3-nitrophenyl)boronic được sử dụng thay vì axit (2-flu-5-nitrophenyl)boronic.

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8,80(s, 1H), 7,95(d, 1H), 7,35(d, 1H), 7,30(s, 1H), 7,10(s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,50(d, 1H), 6,30-6,40(m, 1H), 5,85(d, 1H), 3,80-3,90(m, 4H), 3,50(s, 2H), 2,5(m, 4H), 2,4-2,50(s, 3H), 2,30-2,40(s, 3H)

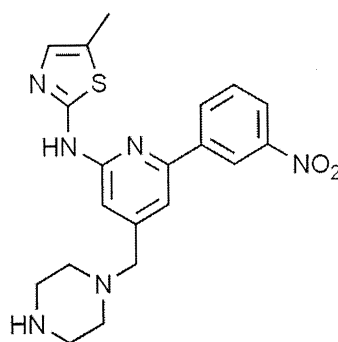
Ví dụ 60: Điều chế N-(3-(4-((4-axetyl piperazin-1-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

Bước 60-1: Điều chế tert-butyl 4-(2-((5-metylthiazol-2-yl)amino)-6-(3-nitrophenyl)isonicotinoyl)piperazin-1-carboxylat



Hợp chất trung gian (2,8 g, 7,9 mmol) thu được trong bước 55-4, 1-hydroxybenzothiazol (1,4 g, 9,4 mmol), và 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (1,4 g, 9,4 mmol) được hòa tan trong N,N-dimethylformamide (20 mL) và được khuấy trong 30 phút. Tert-butylpiperazine-1-carboxylat (1,5 g, 8,3 mmol) được bổ sung từng giọt vào đó và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,5 g, hiệu suất: 83,7%).

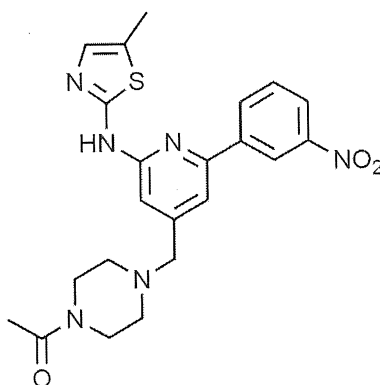
Bước 60-2: Điều chế 1-(4-((2-((5-methylthiazol-2-yl)amino-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)etan-1-on



Hợp chất trung gian (3,4 g, 6,5 mmol) thu được trong bước 60-1 được hòa tan trong dichlometan (15 mL). Sau khi thay thế bằng khí nitơ, boran (dung dịch tetrahydrofuran 0,9M, 22 mL) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 50°C trong thời gian 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến 0°C, dung dịch axit clohydric trong nước 4N

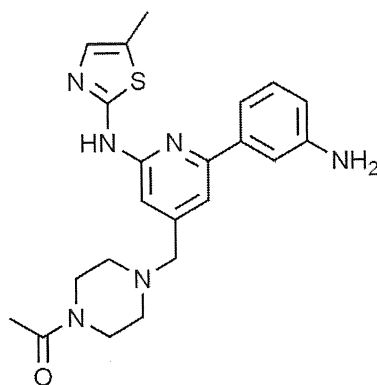
(32,4 mL, 0,1 mol) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa đến độ pH=12 với 50% trọng lượng dung dịch natri hydroxit, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và sau đó được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,94 g, hiệu suất :72,8%).

Bước 60-3: Điều chế 1-(4-((2-((5-methylthiazol-2-yl)amino-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)etan-1-on



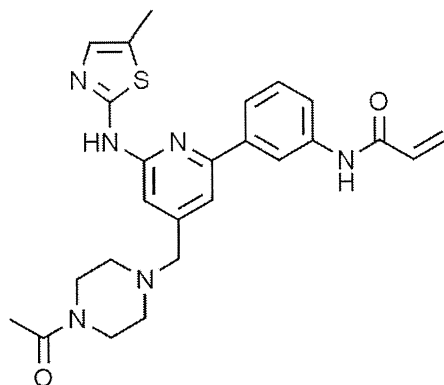
Sau khi hợp chất trung gian (100,0 mg, 0,2 mmol) thu được trong bước 60-2 được hòa tan trong tetrahydrofuran (1 mL), triethylamin (51,0 μ L, 0,4 mmol) và axetylclorua (17,4 μ L, 0,2 mmol) được bổ sung từng giọt tuần tự và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: metanol=15:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (59,0 mg, hiệu suất: 55,3%).

Bước 60-4: Điều chế 1-(4-((2-(3-aminophenyl)-6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)pyridin-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)etan-1-on



Sau khi hợp chất trung gian (59,0 mg, 0,1 mmol) thu được trong bước 60-3 được hòa tan trong metanol (2 mL), axit clohydric 1M (dung dịch etyl axetat, 5 giọt) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó và được khuấy dưới khí hydro trong thời gian 15 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua xelit, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (50,0 mg, hiệu suất: 90,9%).

Bước 60-5: Điều chế N-(3-(4-((4-axetyl piperazin-1-yl)methyl)-6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

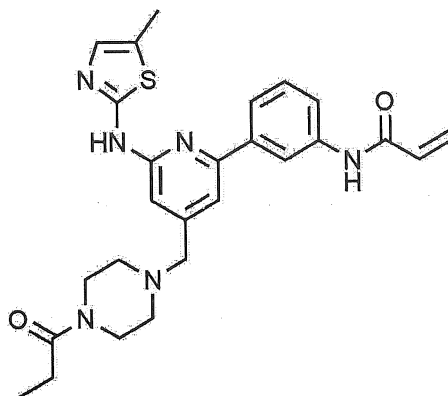


Sau khi hợp chất trung gian (50,0 mg, 0,1 mmol) thu được trong bước 60-4 và natri bicacbonat (20,6 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran: dung dịch được trộn nước (2 mL: 0,3 mL), acryloyl clorua (10,0 uL, 0,1 mmol) được bổ sung từng giọt vào đó, và sau đó dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô. Cặn đã được cô được tinh chế bằng phương pháp

sắc ký cột (Diclometan: metanol=10:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (14,8 mg, hiệu suất: 24,8%).

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): 11,05(s, 1H), 10,26(s, 1H), 8,64(s, 1H), 7,87(d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,46(t, 1H), 7,33(s, 1H), 7,04(s, 1H), 6,96(s, 1H), 6,50-6,45(m, 1H), 6,28(d, 1H), 5,78-5,74(m, 1H), 3,53(s, 2H), 3,44(brs, 4H), 3,27(s, 3H), 2,41-2,34(m, 4H), 1,97(s, 3H), MS M/z: 477,33 [m+1].

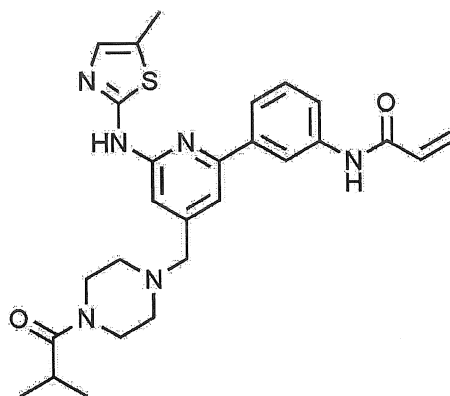
Ví dụ 61: Điều chế N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-((4-propionylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (hiệu suất tổng: 5,9%, 3 bước) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 60-3 đến 60-5 của ví dụ 60, ngoại trừ rằng trong bước 60-3 của ví dụ 60, propionylchlorua được sử dụng thay vì axetylchlorua.

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): 11,05(s, 1H), 10,26(s, 1H), 8,65(s, 1H), 7,87(d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,48(t, 1H), 7,33(s, 1H), 7,18(s, 1H), 7,04(s, 1H), 6,96(s, 1H), 6,50-6,45(m, 1H), 6,28(d, 1H), 5,78-5,76(m, 1H), 5,32-5,30(m, 2H), 3,44(brs, 4H), 3,28(s, 3H), 2,01-1,96(m, 4H), 0,79-0,9(m, 3H), MS M/z: 491,41 [m+1]

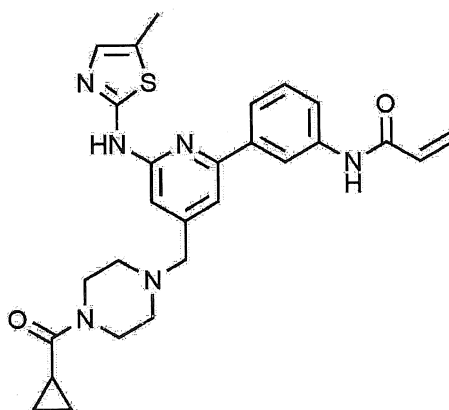
Ví dụ 62: Điều chế N-(3-(4-((4-isobutyrylpiperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (hiệu suất tổng: 9,0%, 3 bước) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 60-3 đến 60-5 của ví dụ 60, ngoại trừ rằng trong bước 60-3 của ví dụ 60, isobutyrylclorua được sử dụng thay vì axetylclorua.

^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): 11,04(s, 1H), 10,26(s, 1H), 8,64(s, 1H), 7,87(d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,46(t, 1H), 7,34(s, 1H), 7,04(s, 1H), 6,96(s, 1H), 6,50-6,45(m, 1H), 6,28(d, 1H), 5,78-5,74(m, 1H), 3,53-3,50(m, 4H), 2,62(s, 2H), 2,35(s, 3H), 3,30(s, 2H), 1,97-1,99(m, 3H), 0,97-0,96(m, 4H), MS M/z: 505,37 [m+1]

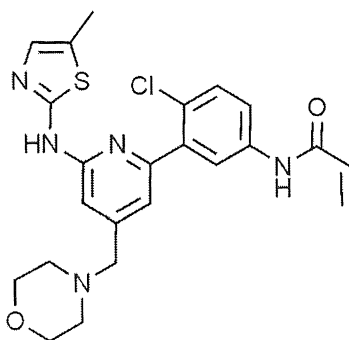
Ví dụ 63: Điều chế N-(3-(4-((4-(xyclopropanacarbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (hiệu suất tổng 12,1%, 3 bước) được thu theo cách tương tự như trong các bước từ 60-3 đến 60-5 của ví dụ 60, ngoại trừ rằng trong bước 60-3 của ví dụ 60, xyclopropanacarbonyl clorua được sử dụng thay vì

axetylclorua.

Ví dụ 64: Điều chế N-(4-clo-3-(6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenylacrylamit

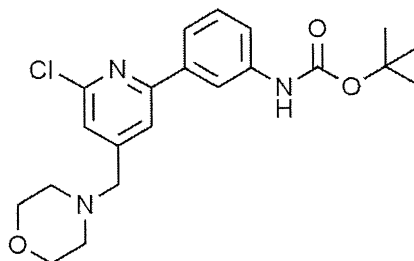


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (10,0 mg, hiệu suất: 42,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 52, ngoại trừ rằng trong bước 52-1 của ví dụ 52, axit (2-clo-3-nitrophenyl)boronic được sử dụng thay vì axit (2-flo-5-nitrophenyl)boronic.

^1H NMR(500 MHz, DMSO): 10,18(s, 1H), 9,22(s, 1H), 8,07(s, 1H), 9,82(d, 1H), 7,71(d, 1H), 7,19(s, 1H), 6,53-6,48(m, 2H), 6,25(s, 1H), 6,09(d, 1H), 5,74(d, 1H), 4,44(s, 2H), 3,57(m, 4H), 2,42(m, 4H), 2,30(s, 3H)

Ví dụ 65: Điều chế N-metyl-N-(3-(6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenylacrylamit

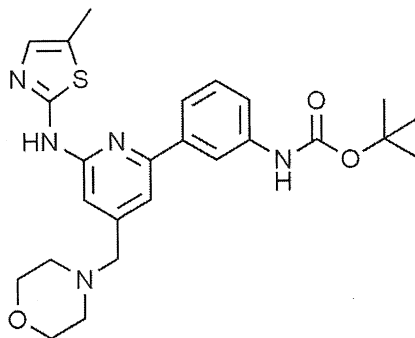
Bước 65-1: Điều chế t-butyl (3-(6-clo-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)carbamate



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (450,0 mg, hiệu suất: 35,0%) được thu theo cách tương tự như trong bước 22-3 của ví dụ 22, ngoại trừ rằng trong bước 22-3 của ví

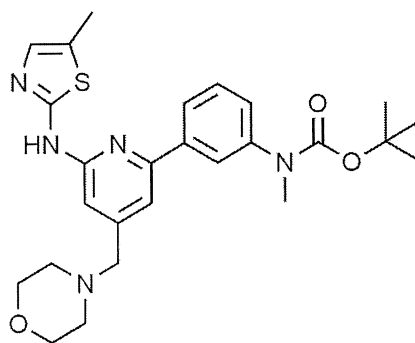
dụ 22, axit 3-((1-t-butoxy)carbonyl)amino)phenyl)boronic được sử dụng thay vì axit 3-nitrophenyl boronic.

Bước 65-2: Điều chế t-butyl (3-(6-((-5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)carbamate



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (348,8 mg, hiệu suất 60,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 30, ngoại trừ rằng trong bước 30-1 của ví dụ 30, hợp chất trung gian thu được trong bước 65-1 được sử dụng thay vì hợp chất trung gian thu được trong bước 22-3.

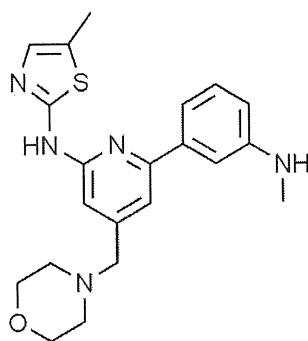
Bước 65-3: Điều chế t-butyl methyl(3-(6-(5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)carbamate



Hợp chất trung gian (340,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 65-2 được hòa tan trong tetrahydrofuran (3,4 mL), và sau đó, dưới khí nitơ, natri hydrua (56,5 mg, 2 đương lượng) được bổ sung vào và methyl iodua (100,2 mg, 1 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở 40~50°C trong thời gian 12 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi bổ sung ethyl axetat (7,0 mL) và nước

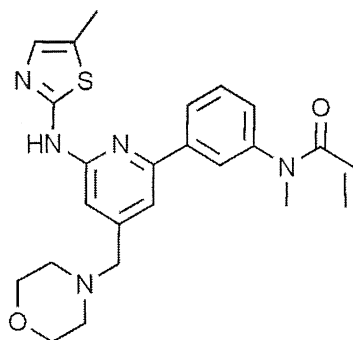
(7,0 mL), lớp etyl axetat được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan=1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (235,9 mg, hiệu suất: 74,0%).

Bước 65-4: Điều chế 5-metyl-N-(6-(3-methylamino)phenyl)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl) thiazol-2-amin



Hợp chất trung gian (200,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 65-3 được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,0 mL). Dung dịch axit clohydric trong nước 6N (670,2 uL, 10 đương lượng) được bổ sung vào và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi điều chỉnh độ pH đến 9~12 với dung dịch natri hydroxit 12N, dung môi hữu cơ được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (95,8 mg, hiệu suất: 60,0%) dưới dạng chất rắn.

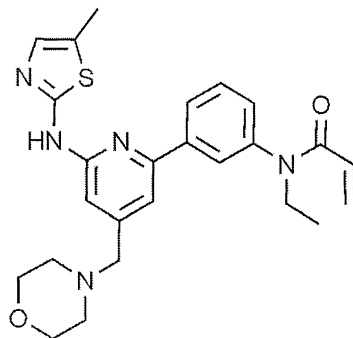
Bước 65-5: Điều chế N-metyl-N-(3-(6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất trung gian (90,0 mg, 1 đương lượng) thu được trong bước 65-4 được bổ sung vào tetrahydrofuran (1,0 mL) và nước (2,0 mL) được bổ sung vào. Natri bicacbonat (57,5 mg, 3 đương lượng) được bổ sung vào và sau đó làm mát đến 0~10°C. Acryloyl clorua (18,5 uL, 1 đương lượng) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút để hoàn thành phản ứng. Diclometan (2,0 mL) và nước (2,0 mL) được bổ sung vào và các lớp được tách. Lớp diclometan được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (Diclometan: metanol=15:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (51,3 mg, hiệu suất: 50,0%).

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 8,14(s, 1H), 8,13-8,12(d, 1H), 7,61-7,58(t, 1H), 7,44(s, 1H), 7,38-7,36(d, 1H), 7,04(s, 1H), 6,99(s, 1H), 6,18-6,19(m, 2H), 5,60-5,58(d, 1H), 3,6-6,7(m, 4H), 3,50(s, 3H), 2,40(m, 4H), 2,3(s, 3H), 1,21(s, 3H)

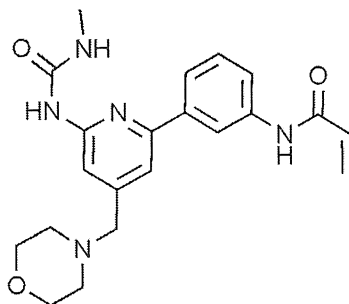
Ví dụ 66: Điều chế N-etyl-N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (18,0 mg, hiệu suất: 65,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 65, ngoại trừ rằng trong bước 65-3 của ví dụ 65, etyl iodua được sử dụng thay vì metyl iodua.

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 8,12(s, 1H), 8,11-8,10(d, 1H), 7,62-7,59(t, 1H), 7,44(s, 1H), 7,35-7,33(d, 1H), 7,04(s, 1H), 6,99(s, 1H), 6,19(d, 1H), 6,04(m, 1H), 5,56-5,54(d, 1H), 3,81-3,79(q, 2H), 3,60-3,58(m, 4H), 3,50(s, 2H), 2,40(m, 4H), 2,28(s, 3H), 1,10(t, 3H)

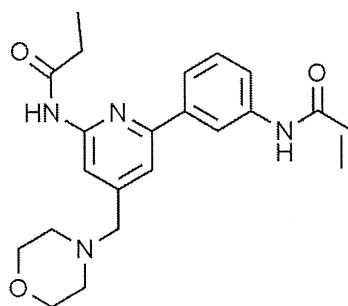
Ví dụ 67: Điều chế N-(3-(6-(3-methylureido)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,0 mg, hiệu suất: 50,0%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 30, ngoại trừ rằng trong bước 30-1 của ví dụ 30, 1-methylure được sử dụng thay vì 5-methylthiazol-2-amin.

^1H NMR(500 MHz, DMSO): 8,44(s, 1H), 7,63-7,61(d, 1H), 7,59-7,57(d, 1H), 7,44-7,41(t, 1H), 7,34(s, 1H), 7,27(s, 1H), 6,48-6,44(t, 1H), 6,29-6,25(d, 1H), 5,78-5,75(d, 1H), 3,59-3,57(m, 4H), 3,48(s, 2H), 2,79-2,78(m, 4H), 2,38(s, 3H)

Ví dụ 68: Điều chế N-(3-(4-(morpholinometyl)-6-propionamidopyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



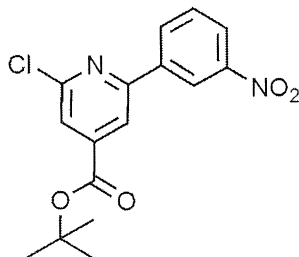
Hợp chất nêu ở tiêu đề này (6,0 mg, hiệu suất: 11%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 39, ngoại trừ rằng trong bước 39-3 của ví dụ 39, propionamit được sử dụng thay vì 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,40(s, 1H), 8,09(s, 1H), 7,80(d, 1H), 7,59(m, 2H), 7,42(t, 1H), 6,47(m, 1H), 6,38(d, 1H), 5,79(d, 1H), 3,72(m, 4H), 3,58(s,

2H), 2,51-2,43(m, 6H), 1,23(t, 3H)

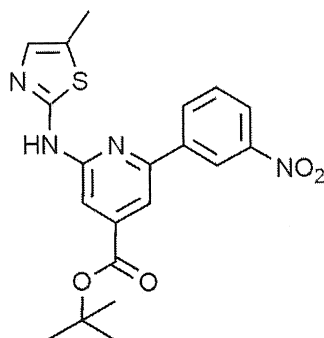
Ví dụ 69: Điều chế 4-((2-(3-acrylamidophenyl)-6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)pyridin-4-yl)methyl)-N-ethylpiperazin-1-carboxamit

Bước 69-1: Điều chế t-butyl 2-clo-6- (3-nitrophenyl)isonicotinat



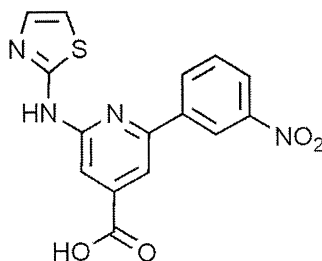
Sau khi t-butyl 2,6-dicloisonicotinat (15,0 g, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 1,4-dioxan (200,0 mL), axit (3-nitrophenyl)boronic (10,1 g, 1,0 đương lượng), natri cacbonat (25,6 g, 4,0 đương lượng), nước (50,0 mL), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (7,0 g, 0,1 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được phản ứng ở 110°C trong thời gian 8 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tạo huyền phù đặc với etyl axetat, được lọc và phần dịch lọc được thu và được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan=1:4) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu trắng, 7,3 g, hiệu suất: 36%).

Bước 69-2: Điều chế t-butyl 2-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-6-(3-nitrophenyl)isonicotinat



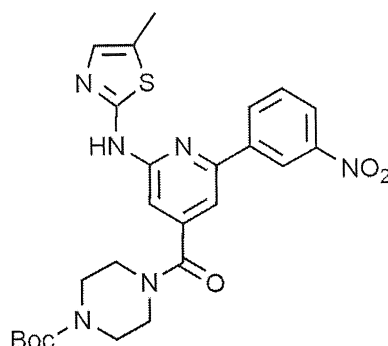
Sau khi hợp chất trung gian (1,0 g, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 69-1 được hòa tan trong 1,4-dioxan (10,0 mL), xeri cacbonat (2,9 g, 3,0 đương lượng), paladi axetat (67,4 mg, 0,1 đương lượng), Xantphos (549,4 mg, 0,2 đương lượng), và 5-metylthiazol-2-amin (341,1 mg, 1,0 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Nước và etyl axetat được bổ sung vào và sau đó được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu vàng, 768,6 mg, hiệu suất: 62%).

Bước 69-3: Điều chế axit 2-(3-nitrophenyl)-6-(thiazol-2-ylamino)isonicotinic



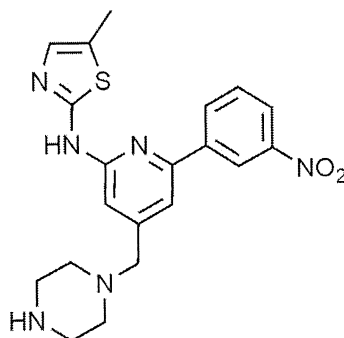
Sau khi hợp chất trung gian (5,4 g, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 69-2 được hòa tan trong diclometan (100,0 mL), axit trifloaxetic (20,0 mL, 20,0 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào cho đến khi các tinh thể được tạo thành, và được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu vàng, 4,8 g, hiệu suất: 99%).

Bước 69-4: Điều chế t-butyl 4-(2-((5-metylthiazol-2-yl)amino)-6-(3-nitrophenyl)isonicotinoyl)piperazin-1-carboxylat



Sau khi hợp chất trung gian (5,45 g, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 69-3 được hòa tan trong dimetylformamit (50,0 mL), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni-um hexaflorophosphat) (8,7 g, 1,5 đương lượng), Diisopropylamin (5,9 g, 3,0 đương lượng), t-butyl piperazin-1-carboxylat (3,4 g, 1,2 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tạo huyền phù đặc với etyl axetat và sau đó được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu vàng, 5,3 g, hiệu suất: 66%).

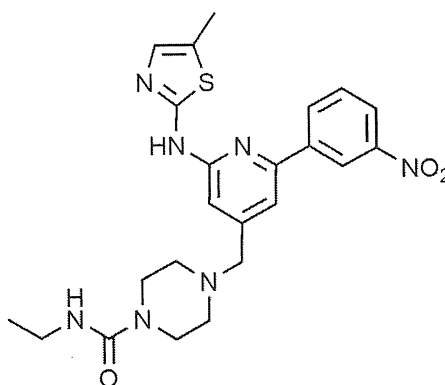
Bước 69-5: Điều chế 5-metyl-N-(6-(3-nitrophenyl)-4-(piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)thiazol-2-amin



Sau khi hợp chất trung gian (5,3 g, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 69-4 được hòa tan trong diclometan (200,0 mL), dung dịch boran tetrahydrofuran 0,9 M (45,0 mL, 4,0 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp

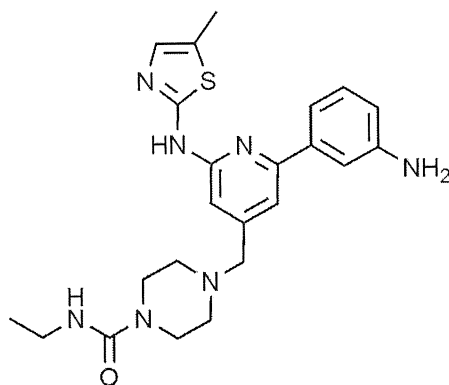
được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tạo huyền phù đặc với diclometan và sau đó được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu vàng, 2,1 g, hiệu suất: 51%).

Bước 69-6: Điều chế N-etyl-4-((2-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-6-(3-nitrophenyl)pyridin-4-yl)methyl)piperazin-1-carboxamit



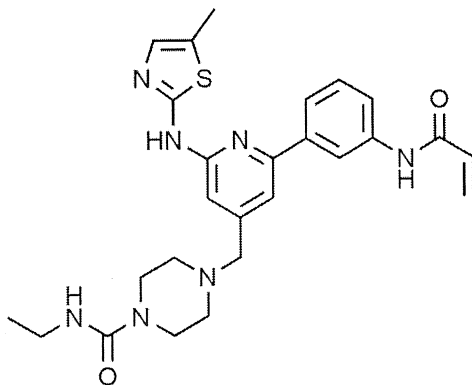
Sau khi hợp chất trung gian (100,0 mg, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 69-5 được hòa tan trong dimetylformamit (5,0 mL), trietylamin (50,9 μ L, 1,5 đương lượng), isoxyanatoetan (13,6 μ L, 1,1 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được phản ứng ở 30°C trong thời gian 12 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tạo huyền phù đặc với diclometan, sau đó được lọc, được tạo huyền phù đặc một lần nhiều hơn với metanol và sau đó được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu vàng, 33,0 mg, hiệu suất: 29%).

Bước 69-7: Điều chế 4-((2-(3-aminophenyl)-6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)pyridin-4-yl)methyl)-N-etylpiperazin-1-carboxamit



Hợp chất trung gian (33,0 mg, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 69-6 được hòa tan trong metanol (10,0 mL) và sau đó được phản ứng trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng với sự có mặt của paladi cacbon và khí hydro. Hỗn hợp được lọc qua xelit và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (Diclometan:metanol=9:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu trắng, 18,6 mg, hiệu suất: 60%).

Bước 69-8: Điều chế 4-((2-(3-acrylamidophenyl)-6-((5-methylthiazol-2-yl)amino))pyridin-4-yl)methyl)-N-ethylpiperazin-1-carboxamit

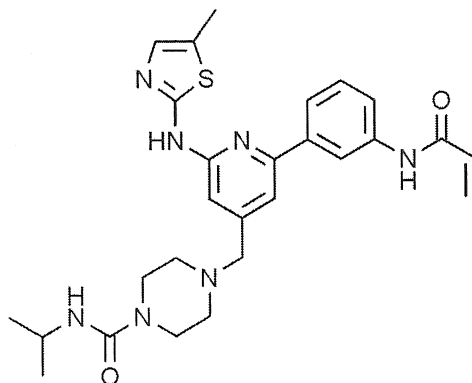


Sau khi hợp chất trung gian (18,6 mg, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 69-7 được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,0 mL), natri bicarbonat (6,9 mg, 2,0 đương lượng), nước (0,5 mL) và acryloyl clorua (3,4 μ L, 1,0 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tạo huyền phù đặc với diclometan và sau đó được

lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu trắng, 8,8 mg, hiệu suất: 43%).

^1H NMR(500 MHz, DMSO): 11,05(s, 1H), 10,27(s, 1H), 8,64(s, 1H), 7,87(d, 1H), 7,63(d, 1H), 7,46(t, 1H), 7,32(s, 1H), 7,04(s, 1H), 6,96(s, 1H), 6,46(m, 1H), 6,28(d, 1H), 5,76(d, 1H), 3,51(s, 2H), 3,29(m, 4H), 3,00(m, 2H), 2,35(m, 4H), 0,98(t, 3H)

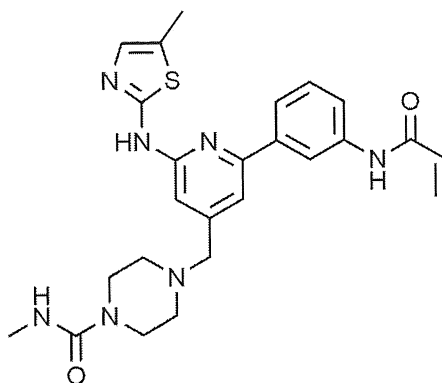
Ví dụ 70: Điều chế 4-((2-(3-acrylamidophenyl)-6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)pyridin-4-yl)methyl)-N-isopropylpiperazin-1-carboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (9,2 mg, hiệu suất: 42%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 69, ngoại trừ rằng trong bước 69-6 của ví dụ 69, 2-isoxyanatopropan được sử dụng thay vì isoxyanatoetan.

^1H NMR(500 MHz, DMSO): 11,06(s, 1H), 10,27(s, 1H), 8,64(s, 1H), 7,87(d, 1H), 7,63(d, 1H), 7,46(t, 1H), 7,32(s, 1H), 7,04(s, 1H), 6,96(s, 1H), 6,47(m, 1H), 6,28(d, 1H), 6,13(d, 1H), 5,77(d, 1H), 3,72(m, 1H), 3,51(s, 2H), 3,29(m, 4H), 2,35(m, 6H), 1,01(d, 6H)

Ví dụ 71: Điều chế 4-((2-(3-acrylamidophenyl)-6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)pyridin-4-yl)methyl)-N-methylpiperazin-1-carboxamit

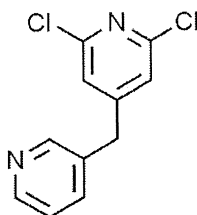


Hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,8 mg, hiệu suất: 21%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 69, ngoại trừ rằng trong bước 69-6 của ví dụ 69, isoxyanatometan được sử dụng thay vì isoxyanatoetan.

^1H NMR(500 MHz, DMSO): 11,04(s, 1H), 10,26(s, 1H), 8,64(s, 1H), 7,87(d, 1H), 7,63(d, 1H), 7,46(t, 1H), 7,32(s, 1H), 7,04(s, 1H), 6,96(s, 1H), 6,47(m, 1H), 6,30(m, 1H), 6,27(d, 1H), 5,77(d, 1H), 3,51(s, 2H), 2,54(m, 4H), 2,36(m, 6H)

Ví dụ 72: Điều chế N-(3-(6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit

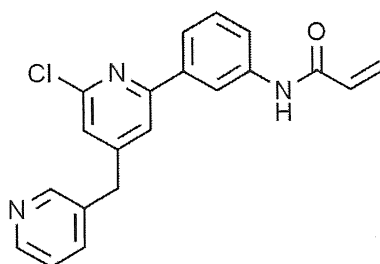
Bước 72-1: Điều chế 2,6-diclo-4- (pyridin-3-ylmetyl)pyridin



Sau khi axit (2,6-diclopyridin-4-yl)boronic (1,0 g, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 1,4-dioxan (80,0 mL), 3-(bromometyl)pyridin hydrobromua (1,3 g, 1,0 đương lượng), natri cacbonat (1,7 g, 3,0 đương lượng), nước (20,0 mL), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (381,2 mg, 0,1 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được phản ứng ở 80°C trong thời gian 3 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất

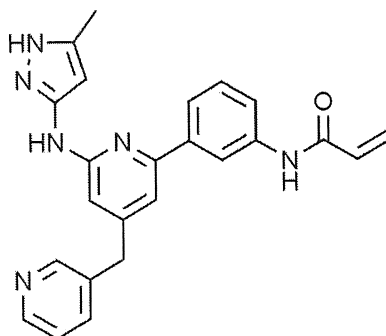
giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat: hexan=1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu nâu, 416,7 mg, hiệu suất: 34%).

Bước 72-2: Điều chế N-(3-(6-clo-4-(pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Sau khi hợp chất trung gian (416,7 mg, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 72-1 được hòa tan trong 1,4-dioxan (10,0 mL), natri cacbonat (737,7 mg, 4,0 đương lượng), nước (2,0 mL), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (208,0 mg, 0,1 đương lượng), và axit (3-acrylamidophenyl)boronic (332,9 mg, 1,0 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được phản ứng ở 120°C trong thời gian 3 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tạo huyền phù đặc với diclometan và sau đó được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu trắng, 104,1 mg, hiệu suất: 17%).

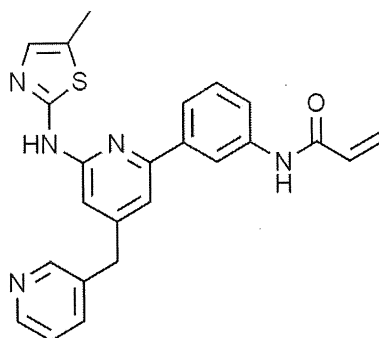
Bước 72-3: Điều chế N-(3-(6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Sau khi hợp chất trung gian (50,0 mg, 1,0 đương lượng) thu được trong bước 72-2 được hòa tan trong 1,4-dioxan (4,0 mL), natri cacbonat (44,5 mg, 3,0 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (64,1 mg, 0,5 đương lượng), Xantphos (40,5 mg, 0,5 đương lượng), và t-butyl 3-amino-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat (41,4 mg, 2,0 đương lượng) được bổ sung tuần tự. Hỗn hợp được phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở 140°C trong thời gian 2 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (Diclometan: metanol=9:1), được hòa tan trong diclometan (10,0 mL), và sau đó axit trifloaxetic (1,0 mL) được bổ sung từng giọt vào, và hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (Diclometan: metanol=9:1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất rắn màu nâu, 1,9 mg, hiệu suất: 4%).

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,51(s, 1H), 8,41(d, 1H), 8,31(s, 1H), 7,76(d, 1H), 7,70(d, 1H), 7,63(d, 1H), 7,43-7,38(m, 2H), 7,12(s, 1H), 6,76(s, 1H), 6,46(m, 1H), 6,38(d, 1H), 5,78(d, 1H), 4,03(s, 2H), 2,27(s, 3H)

Ví dụ 73: Điều chế N-(3-(6-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-4-(pyridin-3-ylmethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,6 mg, hiệu suất: 23%) được thu theo cách tương tự như trong ví dụ 72, ngoại trừ rằng trong bước 72-3 của ví dụ 72, 5-methylthiazol-2-amin được sử dụng thay vì t-butyl 3-amino-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat.

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8,63(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,41(s, 1H), 7,90(d, 1H), 7,75(d, 1H), 7,53(d, 1H), 7,46-7,38(m, 2H), 7,29(s, 1H), 6,96(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,46(m, 1H), 6,38(d, 1H), 5,78(d, 1H), 4,05(s, 2H), 2,39(s, 3H)

Ví dụ thử nghiệm: hoạt tính ức chế đối với BTK và ITK

Hoạt tính ức chế đối với BTK và ITK được đo đối với các hợp chất được điều chế trong các ví dụ nêu trên như sau.

Hoạt tính ức chế đối với BTK được đánh giá bằng cách sử dụng bộ kit 'ADP-GloTM + BTK Kinase enzyme system' (Promega Corporation). Trong đĩa 96-lỗ màu trắng, 10 μl enzym BTK được điều chế để có nồng độ cuối cùng bằng 1 ng/ μl được trộn với 5 μl hợp chất có nồng độ cuối cùng bằng 1 μl trong trường hợp đánh giá nồng độ đơn của hợp chất và nồng độ bằng 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 và 0,03 nM trong trường hợp đánh giá IC₅₀, và sau đó được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. 5 μl cơ chất và 5 μl ATP được điều chế để có nồng độ cuối cùng bằng 10 μM được bổ sung vào đĩa mà các phản ứng được hoàn thành trên đó, và sau đó được để cho phản ứng ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 1 giờ. Tất cả các lỗ trên đĩa được xử lý bằng 25 μl chất thử ADP-GloTM và được cho phản ứng ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 40

phút. Sau đó, tất cả các lỗ được xử lý bằng 50 μ l dung dịch đệm phát hiện kinaza, và sau đó được phản ứng ở 30°C trong 30 phút dưới các điều kiện chấn sáng. Đối với đĩa mà các phản ứng được hoàn thành trên đó, sự phát quang được đo và các kết quả được tính toán. Việc đánh giá được tiến hành lặp lại, và đối chứng âm và đối chứng dương được tính toán phụ thuộc vào việc xem liệu có hay không enzym được bổ sung vào mà không xử lý hợp chất. IC₅₀ được tính toán dựa trên các giá trị được tính toán.

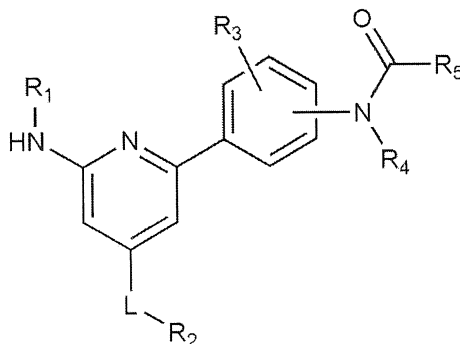
Hoạt tính ức chế đối với ITK được đánh giá bằng cách sử dụng bộ kit 'ADP-Glo™ + ITK Kinase enzyme system' (Promega Corporation). Trong đĩa 96-lỗ màu trắng, 10 μ l enzym ITK được điều chế để có nồng độ cuối cùng bằng 0,4 ng/ μ l được trộn với 5 μ l hợp chất có nồng độ cuối cùng bằng 1 μ M trong trường hợp đánh giá nồng độ đơn của hợp chất và nồng độ bằng 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 và 0,03 nM trong trường hợp đánh giá IC₅₀, và sau đó được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. 5 μ l cơ chất và 5 μ l ATP được điều chế để có nồng độ cuối cùng bằng 25 μ l được bổ sung vào đĩa mà các phản ứng được hoàn thành trên đó và sau đó được cho phản ứng ở 30°C trong thời gian 1 giờ. Tất cả các lỗ của đĩa được xử lý bằng 25 μ l chất thử ADP-Glo™ và sau đó được cho phản ứng ở 30°C trong thời gian 40 phút. Sau đó, tất cả các lỗ được xử lý bằng 50 μ l dung dịch đệm phát hiện kinaza, và sau đó được để cho phản ứng ở 30°C trong 30 phút dưới các điều kiện chấn sáng. Đối với đĩa mà các phản ứng được hoàn thành trên đó, sự phát quang được đo và các kết quả được tính toán. Việc đánh giá được tiến hành lặp lại, và đối chứng âm và đối chứng dương được tính toán phụ thuộc vào việc xem liệu có hay không enzym được bổ sung vào mà không xử lý hợp chất. IC₅₀ được tính toán dựa trên các giá trị được tính toán.

Bảng 1

Hợp chất số	Hoạt tính ức chế		Hợp chất số	Hoạt tính ức chế		Hợp chất số	Hoạt tính ức chế	
	ITK IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)		ITK IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)		ITK IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
1	289,3	>1000	26	76,4	10,5	51	2,2	5,2
2	88,2	24,1	27	36,9	68,7	52	2,2	1,9
3	23,5	45,9	28	68,1	310,3	53	3,8	2,3
4	91,4	634,0	29	18,6	5,2	54	2,9	1,9
5	316,6	777,3	30	4,3	3,1	55	13,4	10,6
6	>500	>1000	31	56,9	17,6	56	4,2	1,8
7	>500	123,4	32	25,7	20,3	57	23,2	>6,3
8	572,5	308,2	33	>1000	1,9	58	14,1	6,4
9	>1000	>1000	34	3,1	2,4	59	18,1	8,3
10	501,8	65,1	35	>1000	>400	60	2,2	1,9
11	134,0	17,5	36	394,2	>100	61	13,5	9,5
12	995,2	7,8	37	5,5	0,9	62	8,1	6,3
13	266,2	138,2	38	535,5	>400	63	9,0	6,7
14	399,4	349,8	39	>1000	252,4	64	15,7	18,1
15	>500	18,0	40	>1000	>400	65	2,1	1,9
16	192,0	6,1	41	>1000	>400	66	3,7	1,3
17	131,3	11,1	42	>1000	>400	67	>200	64,1
18	>1000	28,7	43	2,1	2,3	68	>1000	>400
19	>500	74,7	44	12,0	2,0	69	6,7	2,6
20	253,8	28,1	45	2,1	3,0	70	6,0	3,1
21	>500	52,6	46	1,6	1,7	71	2,0	0,9
22	77,8	6,1	47	8,2	3,0	72	8,0	3,3
23	128,3	13,1	48	4,3	1,1	73	2,3	2,5
24	159,1	10,9	49	3,1	1,3			
25	59,3	8,6	50	5,0	2,2			

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức hóa học 1 sau đây, hoặc muối được dụng của nó:
 công thức hóa học 1



trong đó, trong công thức hóa học 1,

R_1 là $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$; $-\text{CO}-(\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl})$; $-\text{CONH}-(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$; hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh gồm từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm N, O và S, với điều kiện là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử N,

heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế hoặc không được thế bằng $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, $\text{C}_{1-4} \text{ haloalkyl}$, $\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl}$, phenyl, phenoxyphenyl, $-(\text{C}_{1-4} \text{ alkylen})-(\text{phenyl})$ được thế hoặc không được thế bằng $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, hoặc $-\text{CONH}-(\text{phenyl})$ được thế hoặc không được thế bằng $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$ và/hoặc halogen),

L là một liên kết, $\text{C}_{1-4} \text{ alkylen}$, hoặc $-\text{CO}-$,

R_2 là hydro; $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$; $\text{C}_{1-4} \text{ haloalkyl}$; amino; $\text{NH}(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})$; $\text{N}(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})_2$; phenyl; pyridinyl; hoặc heteroxycloalkyl được chọn từ nhóm gồm diazefanyl, morpholino, piperazinyl, piperidinyl, và pyrrolidinyl,

heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế bằng $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, hai $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, $\text{C}_{1-4} \text{ haloalkyl}$, $\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl}$, $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$ được thế bằng $\text{C}_{1-4} \text{ alkoxy}$, $\text{C}_{1-4} \text{ hydroxyalkyl}$, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}-(\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl})$, hoặc $-\text{CONH}-(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$,

R_3 là hydro, $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, hoặc halogen,

R_4 là hydro, hoặc $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, và

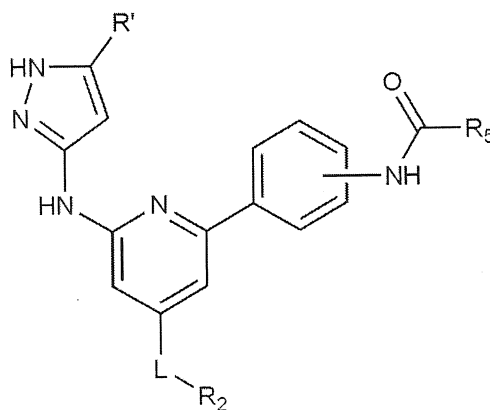
R_5 là $\text{C}_{2-4} \text{ alkenyl}$, hoặc $\text{C}_{2-4} \text{ alkynyl}$.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,
trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có R_1 là isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, thiadiazolyl, hoặc thiazolyl.
3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,
trong đó R_1 là -CO-(etyl); -CO-(xyclopropyl); -CONH-(metyl); isoxazolyl được thế bằng metyl; oxadiazolyl được thế bằng metyl; pyrazolyl được thế hoặc không được thế bằng metyl, etyl, xyclopropyl, xyclopentyl, phenyl, phenoxyphenyl, methylbenzyl, 1-(methylphenyl)etyl, hoặc phenetyl; pyridinyl không được thế; thiadiazolyl được thế hoặc không được thế bằng metyl; hoặc thiazolyl được thế bằng metyl, triflometyl, hoặc -CONH- (phenyl được thế bằng metyl và clo).
4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,
trong đó L là một liên kết, metylen, hoặc -CO-.
5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,
trong đó R_2 là hydro; metyl; triflometyl; dimethylamino; 3,3-dimethylbutan-2-ylamino; phenyl; pyridinyl; diazefanyl được thế bằng metyl; morpholino được thế hoặc không được thế bằng hai metyl; piperazinyl được thế bằng metyl, etyl, propyl, isopropyl, 2,2,2-trifloetyl, xyclopropyl, 2-metoxetyl, 2-hydroxyetyl, -CO-(metyl), -CO-(etyl)-, -CO-(isopropyl), -CO-(xyclopropyl), -CONH-(metyl), -CONH-(etyl)-, hoặc -CO-(isopropyl); piperidinyl không được thế; hoặc pyrrolodinyll không được thế.
6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,
trong đó R_3 là hydro, metyl, flo, hoặc clo.
7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó R_4 là hydro, metyl, hoặc etyl.

8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,
trong đó R_5 là $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, hoặc $-\text{C}\equiv\text{CH}$.

9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,
trong đó công thức hóa học 1 được thể hiện bằng công thức 1-1 sau đây:
công thức hóa học 1-1



trong đó, trong công thức hóa học 1-1,

R' là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, phenoxyphenyl, $-(C_{1-4}$ alkylen)-(phenyl được thế hoặc không được thế bằng C_{1-4} alkyl), hoặc $-\text{CONH}-$ (phenyl được thế hoặc không được thế bằng C_{1-4} alkyl và/hoặc halogen),

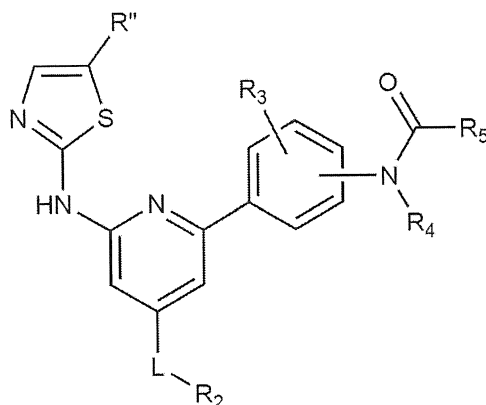
L là một liên kết, C_{1-4} alkylen, hoặc $-\text{CO}-$,

R_2 là hydro; C_{1-4} alkyl; C_{1-4} haloalkyl; amino; $\text{NH}(C_{1-10}$ alkyl); $\text{N}(C_{1-10}$ alkyl)₂; phenyl; pyridinyl; morpholino; hoặc piperidinyl, và

R_5 là C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{2-4} alkynyl.

10. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,
trong đó công thức hóa học 1 được thể hiện bằng công thức hóa học 1-2 sau
đây:

công thức hóa học 1-2



trong đó, trong công thức hóa học 1-2,

R'' là C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, hoặc -CONH-(phenyl được thế hoặc không được thế bằng C₁₋₄ alkyl và/hoặc halogen),

L là một liên kết, C₁₋₄ alkylen, hoặc -CO-,

R₂ là C₁₋₄ alkyl; amino; NH(C₁₋₁₀ alkyl); N(C₁₋₁₀ alkyl)₂; pyridinyl; hoặc heteroxycloalkyl được chọn từ nhóm gồm diazefanyl, morpholino, piperazinyl, và pyrrolodiny, và

heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế bằng C₁₋₄ alkyl, hai C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₄ alkyl được thế bằng C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ hydroxyalkyl, -CO-(C₁₋₄ alkyl), -CO-(C₃₋₆ xycloalkyl), hoặc -CONH-(C₁₋₄ alkyl),

R₃ là hydro, C₁₋₄ alkyl, hoặc halogen,

R₄ là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl, và

R₅ là C₂₋₄ alkenyl, hoặc C₂₋₄ alkynyl.

11. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức hóa học 1 là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm gồm các hợp chất sau:

1) N-(4-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

2) N-(3-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

3) N-(4-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)propiolamit,

- 4) N-(3-(4-benzyl-6-(5-cyclopentyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 5) N-(3-(4-benzyl-6-(5-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 6) N-(3-(4-benzyl-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)propiolamit,
- 7) N-(3-(4-benzyl-6-(5-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 8) N-(3-(4-benzyl-6-(5-(4-methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 9) N-(3-(4-benzyl-6-((5-(1-p-tolylethyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 10) N-(3-(4-benzyl-6-(5-phenethyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 11) N-(3-(6-(1H-pyrazol-3-ylamino)-4-benzylpyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 12) N-(3-(6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 13) N-(3-(6-(5-cyclopentyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 14) N-(3-(6-(5-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 15) N-(3-(6-(1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 16) N-(3-(4-methyl-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 17) N-(3-(6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 18) N-(3-(4-methyl-6-(pyridin-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

- 19) N-(3-(4-((3,3-dimethylbutan-2-ylamino)methyl)-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 20) 2-(3-acrylamidophenyl)-N-(3,3-dimethylbutan-2-yl)-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)isonicotinamit,
- 21) 2-(3-acrylamidophenyl)-N,N-dimethyl-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)isonicotinamit,
- 22) N-(3-(6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 23) N-(3-(6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-phenylpyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 24) N-(3-(6-(5-ethyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-methylpyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 25) N-(3-(6-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-methylpyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 26) N-(3-(4-methyl-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 27) N-(3-(6-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 28) N-(3-(6-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(morpholin-4-carbonyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 29) N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholin-4-carbonyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 30) N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 31) N-(3-(6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(morpholin-4-carbonyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 32) N-(3-(6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(piperidin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 33) 2-(6-(3-acrylamidophenyl)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-

ylamino)-N-(2-clo-6-metylphenyl)thiazol-5-carboxamit,

34) N-(3-(4-((2,6-dimetylmorpholino)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

35) N-(3-(4-(dimetylamino)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

36) N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-morpholinopyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

37) N-(3-(4-((4-metyl piperazin-1-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

38) (E)-N-(3-(4-benzyl-6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)but-2-enamit,

39) N-(3-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

40) N-(3-(6-(5-metylisoxazol-3-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

41) N-(3-(6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

42) N-(6-(3-acrylamidophenyl)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)xylopropanocarboxamit,

43) N-(3-(4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

44) N-(3-(6-(1,2,4-thiadiazol-5-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

45) N-(3-(4-((4-xylopropyl)piperazin-1-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

46) N-(3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

47) N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

- 48) N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-((4-propylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 49) N-(3-(4-((4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 50) N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-((4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 51) N-(3-(4-(morpholinomethyl)-6-(5-(trifluoromethyl)thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 52) N-(4-fluoro-3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 53) N-(3-(4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 54) N-(3-(4-((4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 55) N-(3-(4-((4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 56) N-(2-fluoro-5-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 57) N-(3-fluoro-5-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 58) N-(2-methyl-5-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 59) N-(4-methyl-3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 60) N-(3-(4-((4-axethylpiperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 61) N-(3-(6-(5-methylthiazol-2-ylamino)-4-((4-propionylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,
- 62) N-(3-(4-((4-isobutyrylpiperazin-1-yl)methyl)-6-(5-methylthiazol-2-

ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

63) N-(3-(4-((4-(xyclopropancarbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

64) N-(4-clo-3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

65) N-metyl-N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

66) N-etyl-N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

67) N-(3-(6-(3-metylureido)-4-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

68) N-(3-(4-(morpholinometyl)-6-propionamidopyridin-2-yl)phenyl)acrylamit,

69) 4-((2-(3-acrylamidophenyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-4-yl)metyl)-N-etyl piperazin-1-carboxamit,

70) 4-((2-(3-acrylamidophenyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-4-yl)metyl)-N-isopropyl piperazin-1-carboxamit,

71) 4-((2-(3-acrylamidophenyl)-6-(5-metylthiazol-2-ylamino)pyridin-4-yl)metyl)-N-metyl piperazin-1-carboxamit,

72) N-(3-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-4-(pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit, và

73) N-(3-(6-(5-metylthiazol-2-ylamino)-4-(pyridin-3-ylmetyl)pyridin-2-yl)phenyl)acrylamit.

12. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh tự miễn hoặc bệnh ung thư, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.