



- (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
1-0052785
(51)^{2022.01} C07D 417/14; A61P 35/02; A61K (13) B
31/506; A61P 35/00
-

- (21) 1-2022-07888 (22) 19/03/2021
(86) PCT/CN2021/081717 19/03/2021 (87) WO 2022/156059 28/07/2022
(30) 202110066746.2 19/01/2021 CN
(45) 27/10/2025 451 (43) 27/11/2023 428A
(73) Jiangsu Tasly Diyi Pharmaceutical Co., Ltd. (CN)
No.168, Chaoyang West Road, Qingpu Industrial Park Huai'an, Jiangsu 223003,
China
(72) YANG, Peng (CN); HAO, Haiping (CN); XIAO, Yibei (CN); YUAN, Kai (CN);
WANG, Xiao (CN); KUANG, Wenbin (CN).
(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)
-

- (54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ KÉP CDK6/DYRK2, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP
CHẤT, DƯỢC PHẨM VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT ỨC CHẾ NÀY

(21) 1-2022-07888

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I) sau đây hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất này, dược phẩm và thuốc được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh liên quan đến khối u, cụ thể là các bệnh như ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, đa u tủy, bệnh bạch cầu, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư ruột kết, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, u thần kinh đệm ở người và các loại tương tự. Hợp chất theo sáng chế dự kiến sẽ được phát triển thành một thể thuốc chống ung thư mới.

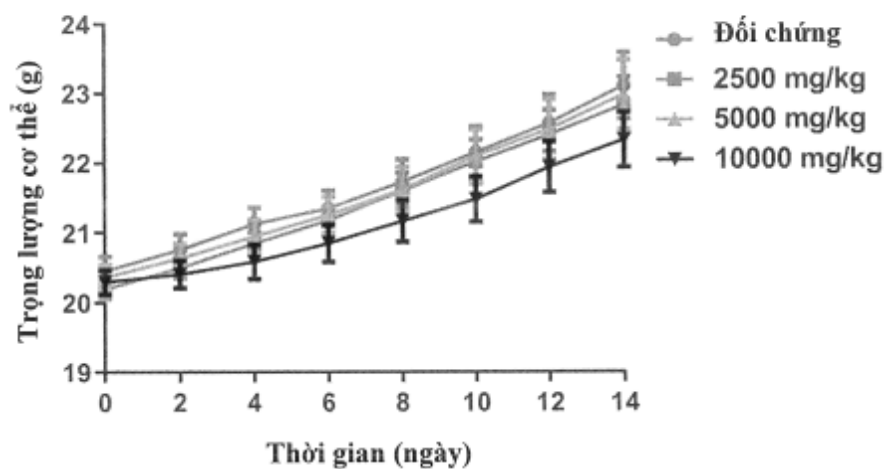
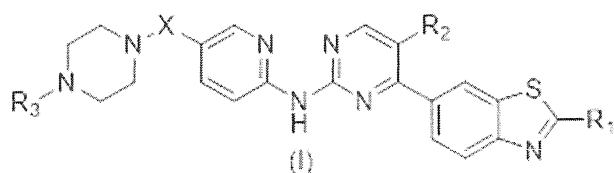


Fig.1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa dược phẩm, cụ thể là đề cập đến hợp chất ức chế kép CDK6/DYRK2, phương pháp điều chế hợp chất, dược phẩm và thuốc chứa hợp chất ức chế này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kinaza phụ thuộc cyclin 6 (Cyclin-dependent kinase, CDK6) là một serin/tyrosin kinaza điều hòa quá trình chuyển đổi của chu kỳ tế bào từ G1 sang S. Trong giai đoạn đầu G1 của chu kỳ tế bào, cyclin D liên kết và kích hoạt CDK6, và hình thành phức hợp cyclin D-CDK6 thúc đẩy quá trình phosphoryl hóa protein u nguyên bào võng mạc (retinoblastoma protein, Rb). Sự phosphoryl hóa Rb dẫn đến giải phóng yếu tố phiên mã E2F, yếu tố này đẩy nhanh quá trình phát triển của chu kỳ tế bào từ G1 đến S. Việc điều hòa tăng của gen tiền sinh ung thư CDK6 dẫn đến sự tăng tốc của chu kỳ tế bào từ G1 đến S, dẫn đến chu kỳ tế bào bị tăng tốc và tăng sinh tế bào. Sự tăng sinh không kiểm soát của các tế bào là đặc điểm chính của bệnh ung thư. Do đó, ức chế CDK6 có thể làm chậm quá trình chuyển đổi chu kỳ tế bào từ pha G1 sang pha S, tạo ra tác dụng chống tăng sinh và chống ung thư. Tuy nhiên, các chất ức chế CDK6 hiện đang được bán trên thị trường, Palbociclib, Ribociclib và Abemaciclib, có độc tính cao và đã xuất hiện tính kháng thuốc.

Các kinaza điều hòa tyrosin phosphoryl hóa đặc hiệu kép (Dual specificity tyrosin phosphorylation-regulated kinase, DYRK) và CDK thuộc họ CMGC và đóng vai trò điều hòa quan trọng trong chu kỳ tế bào và tăng sinh tế bào. DYRK2 điều hòa quá trình phosphoryl hóa Rpt3-T25 phụ thuộc chu kỳ tế bào và thúc đẩy sự biến chất của các chất ức chế CDK như p21 và p27, cũng như sự phát triển của chu kỳ tế bào từ G1 đến S. Việc ức chế DYRK2 cũng có thể làm chậm quá trình tế bào chuyển chu kỳ từ pha G1 sang pha S, cho tác dụng chống tăng sinh và chống ung thư. Cho đến nay, chỉ có một số chất ức chế DYRK2 đã được báo cáo: hợp chất acridin LDN192960 ban đầu được phát hiện là chất ức chế kinaza Haspin với một số tác dụng điều trị đối với ung thư vú ba âm tính và đa u tủy. Một loại thuốc curcumin khác, cũng được xác nhận là có tác dụng trên DYRK2 và DYRK3,

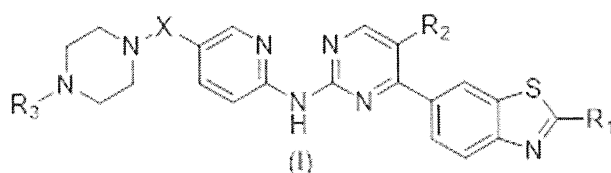
có thể tạo ra tác dụng chống đa u tủy nhất định khi kết hợp với carfilzomib. Tuy nhiên, hoạt tính chống ung thư và tính chọn lọc mục tiêu của các chất ức chế DYRK2 hiện nay vẫn cần được tối ưu hóa và đặc biệt là đặc tính tạo thuốc cần được cải thiện hơn nữa.

Mục tiêu của thuốc là thể hiện các đặc tính hiệu quả thuốc mạnh và độ an toàn tốt. Tuy nhiên, do tính phức tạp và toàn vẹn của bệnh ung thư, khi một loại thuốc chỉ nhắm mục tiêu duy nhất là ức chế một con đường ung thư, các con đường liên quan sẽ được kích hoạt để bù đắp cho những con đường bị ức chế, dẫn đến kháng thuốc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế: để giải quyết vấn đề kháng thuốc do các thuốc hiện có tạo ra trong phương pháp điều trị đơn mục tiêu, sáng chế sử dụng tác dụng hiệp đồng của CDK6 và DYRK2, đồng thời đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của chúng có thể đồng thời ức chế kép CDK6 và DYRK2, trong đó hợp chất này là chất ức chế kép CDK6/DYRK2; và bằng cách ức chế DYRK2 và đồng thời ngăn chặn con đường bù đắp của CDK6, hoạt tính chống ung thư của hợp chất này được cải thiện và giảm khả năng kháng thuốc dễ tạo ra bởi thuốc ức chế đơn CDK6. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế cụ thể hợp chất này và thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh liên quan đến khối u, cụ thể là các bệnh bao gồm ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, đa u tủy, bệnh bạch cầu, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư ruột kết, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, u thần kinh đệm ở người và các loại tương tự, và dự kiến sẽ được phát triển thành một loại thuốc chống ung thư thế hệ mới.

Phương pháp thực hiện: sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó,

X được chọn từ O, (CH₂)_n, C(O), NH hoặc S(O)₂, n là 0 hoặc 1;

R_1 được chọn từ hydro, đơtêri, halogen, nhóm hydroxy, nhóm mercapto, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C_1 - C_8 alkyl, nhóm halo- C_1 - C_8 alkyl, nhóm C_1 - C_8 alkoxy, nhóm C_3 - C_8 xycloalkyl, nhóm C_6 - C_{10} aryl, nhóm C_3 - C_{10} aryl dị vòng, nhóm C_4 - C_8 dị vòng, $-C_{0-8}-NR_4R_5$;

R_2 được chọn từ hydro, đơtêri, halogen, nhóm hydroxy, nhóm mercapto, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C_1 - C_8 alkyl, nhóm C_3 - C_8 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ hydro, đơtêri, nhóm C_1 - C_8 alkyl, nhóm halo- C_1 - C_8 alkyl, nhóm C_1 - C_8 alkoxy, nhóm C_3 - C_8 xycloalkyl, $-C_{0-8}-S(O)_2R_6$, $-C_{0-8}-C(O)OR_7$;

R_4 , R_5 được chọn độc lập từ hydro, đơteri, nhóm C_1 - C_8 alkyl, nhóm halo- C_1 - C_8 alkyl, nhóm alkoxy C_1 - C_8 , nhóm xycloalkyl C_3 - C_8 ;

R_6 , R_7 mỗi cái được chọn độc lập từ hydro, nhóm C_1 - C_8 alkyl, nhóm halo- C_1 - C_8 alkyl, nhóm C_3 - C_8 xycloalkyl.

Tốt hơn là:

X nêu trên là $C(O)$ hoặc $(CH_2)_n$; n là 0 hoặc 1;

R_1 nêu trên là hydro, nhóm C_1 - C_8 ankyl hoặc $-C_{0-8}-NR_4R_5$, trong đó, R_4 , R_5 được chọn từ hydro, nhóm C_1 - C_8 ankyl hoặc nhóm C_3 - C_8 xycloalkyl;

R_2 là hydro hoặc halogen;

R_3 là hydro, nhóm C_1 - C_8 alkyl, $-C_{0-8}-S(O)_2R_6$ hoặc $-C_{0-8}-C(O)OR_7$, trong đó, R_6 , R_7 được chọn từ nhóm C_1 - C_8 ankyl.

Tốt hơn là:

X nêu trên là $C(O)$ hoặc $(CH_2)_n$; n là 0 hoặc 1;

R_1 nêu trên là hydro, nhóm C_1 - C_3 alkyl hoặc $-NR_4R_5$, trong đó, R_4 , R_5 được chọn từ hydro, nhóm C_1 - C_3 alkyl, xyclopentan hoặc xyclohexan;

R_2 là hydro hoặc F;

R_3 là hydro, nhóm C_1 - C_4 alkyl, $-S(O)_2 R_6$ hoặc $-C(O)OR_7$, trong đó, R_6, R_7 được chọn từ nhóm C_1 - C_4 alkyl..

Tốt hơn là:

X nêu trên được chọn từ $(CH_2)_n$ hoặc $C(O)$, n bằng 0 hoặc 1;

R_1 nêu trên được chọn từ hydro, nhóm methyl hoặc $-NR_4 R_5$, trong đó, R_4, R_5 được chọn từ hydro, nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc cyclopentan;

R_2 nêu trên là F;

R_3 nêu trên được chọn từ hydro, nhóm ethyl, nhóm isopropyl, $-S(O)_2 R_6$ hoặc $-C(O)OR_7$, R_6 là nhóm methyl, R_7 được chọn từ nhóm tert-butyl hoặc nhóm ethyl.

Tốt hơn là:

X nêu trên được chọn từ $(CH_2)_n$ hoặc $C(O)$, n bằng 0 hoặc 1;

R_1 nêu trên được chọn từ hydro, nhóm methyl hoặc $-NR_4 R_5$, trong đó, R_4, R_5 được chọn từ hydro, nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc cyclopentan;

R_2 nêu trên là F;

R_3 nêu trên được chọn từ hydro, nhóm ethyl, nhóm isopropyl hoặc $-C(O)OR_7$, R_7 được chọn từ nhóm tert-butyl.

Tốt hơn là:

X nêu trên được chọn từ $(CH_2)_n$ hoặc $C(O)$, n bằng 0 hoặc 1;

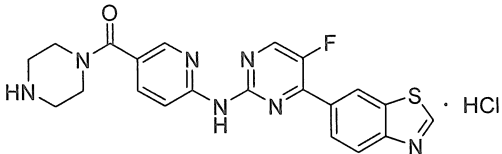
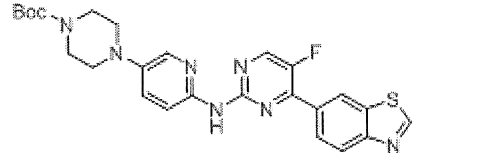
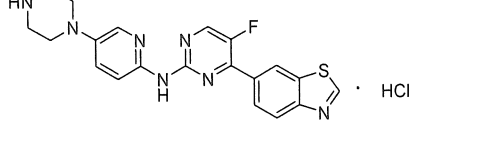
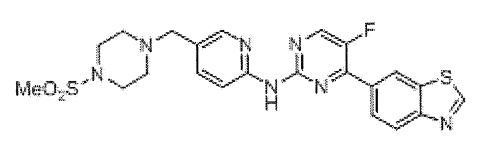
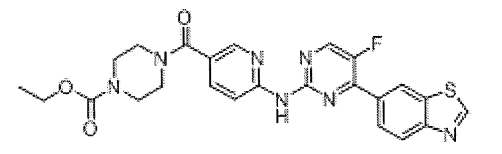
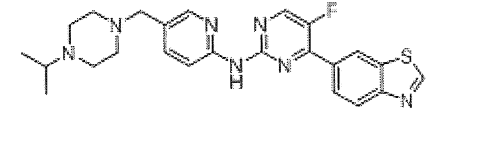
R_1 nêu trên được chọn từ hydro, nhóm methyl hoặc $-NR_4 R_5$, trong đó, R_4 được chọn từ hydro, nhóm methyl, nhóm ethyl, R_5 nêu trên được chọn từ hydro, nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc cyclopentan;

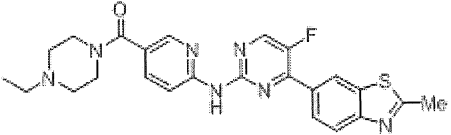
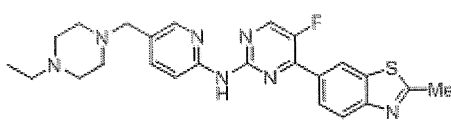
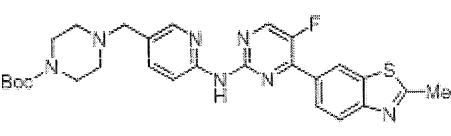
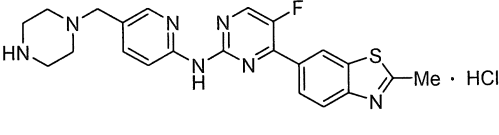
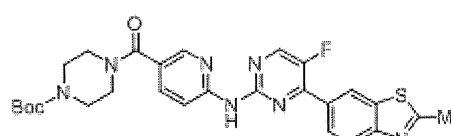
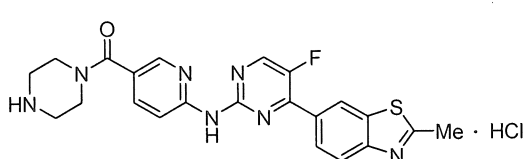
R_2 nêu trên là F;

R_3 nêu trên được chọn từ hydro, nhóm ethyl, nhóm isopropyl hoặc $-C(O)OR_7$, R_7 được chọn từ nhóm tert-butyl.

Tốt nhất là, hợp chất theo sáng chế được chọn từ I-1 đến I-53:

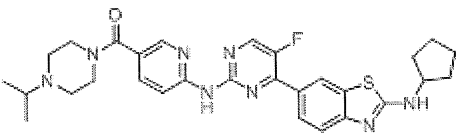
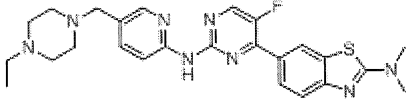
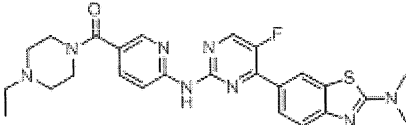
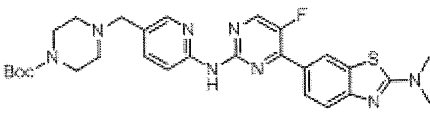
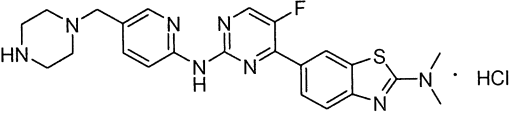
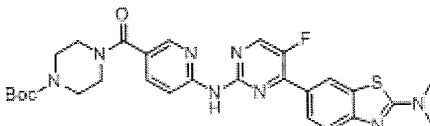
Hợp chất	Tên hóa học	Công thức cấu trúc
I-1	(6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)keton	
I-2	4-(benzothiazol-6-yl)-N-(5-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)-5-flopyrimidin-2-amin	
I-3	tert-butyl 4-((6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacboxylat	
I-4	4-(benzothiazol-6-yl)-5-flo-N-(5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua	
I-5	tert-butyl 4-(6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)nicotinoyl)piperazin-1-cacboxylat	

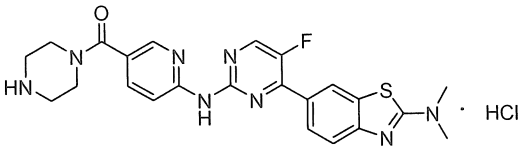
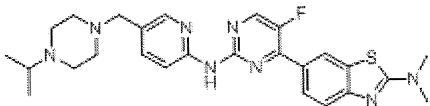
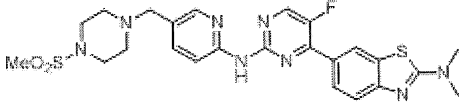
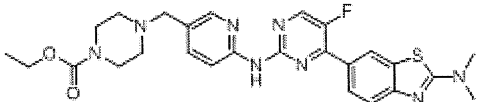
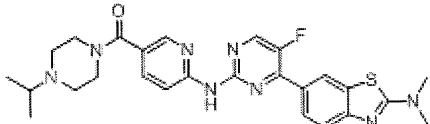
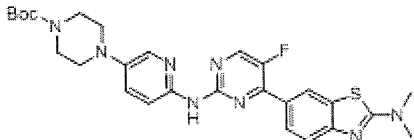
I-6	6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(piperazin-1-yl)keton hydroclorua	
I-7	tert-butyl 4-(6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat	
I-8	4-(benzothiazol-6-yl)-5-flo-N-(5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua	
I-9	4-(benzothiazol-6-yl)-5-flo-N-(5-((4-(metansulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amin	
I-10	ethyl 4-((6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacboxylat	
I-11	4-(benzothiazol-6-yl)-5-flo-N-(5-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amin	

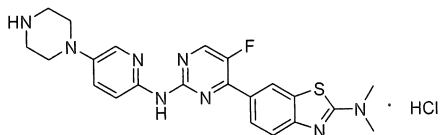
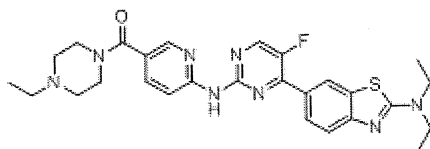
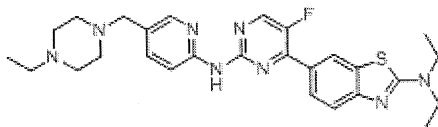
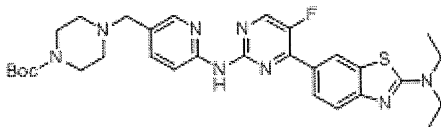
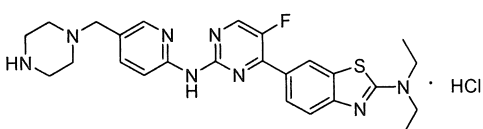
I-12	(4-ethylpiperazin-1-yl)(6-((5-fluoro-4-(2-methylbenzothiazol-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)keton	
I-13	N-(5-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)-5-fluoro-4-(2-methylbenzothiazol-6-yl)pyrimidin-2-amin	
I-14	tert-butyl 4-((6-((5-fluoro-4-(2-methylbenzothiazol-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat	
I-15	5-fluoro-4-(2-methylbenzothiazol-6-yl)-N-(5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amin hydrochlorua	
I-16	tert-butyl 4-(6-((5-fluoro-4-(2-methylbenzothiazol-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)nicotinoyl)piperazin-1-carboxylat	
I-17	(6-((5-fluoro-4-(2-methylbenzothiazol-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(piperazin-1-yl)keton hydrochlorua	

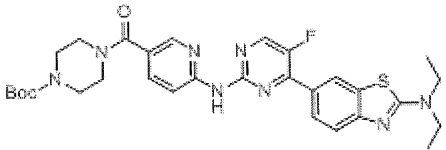
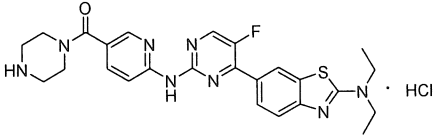
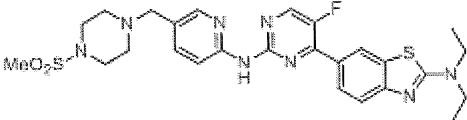
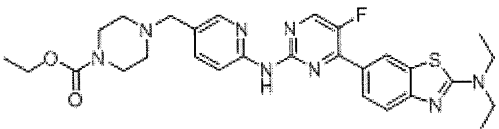
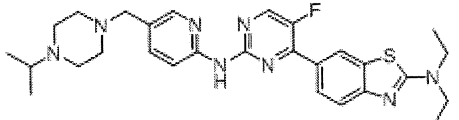
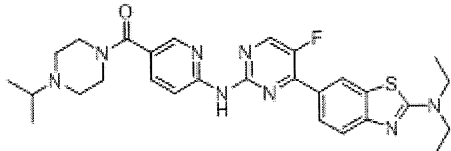
I-18	(6-((4-(2-(xyclopentylamino)benzothiazol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)keton	
I-19	N-xyclopentyl-6-(2-((5-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin	
I-20	tert-butyl 4-((6-((4-(2-(xyclopentylamino)benzothiazol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat	
I-21	N-xyclopentyl-6-(5-flo-2-((5-(piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin hydroclorua	
I-22	tert-butyl 4-(6-((4-(2-(xyclopentylamino)benzothiazol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)nicotinoyl)piperazin-1-carboxylat	
I-23	(6-((4-(2-(xyclopentylamino)benzothiazol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-	

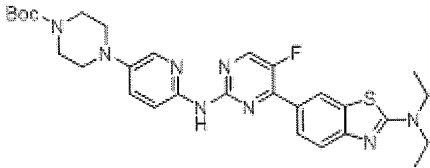
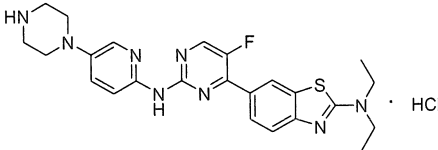
	yl)(piperazin-1-yl)keton hydroclorua	
I-24	ethyl 4-(((6-((4-(2- (xyclopentylamino)benzothiazo l-6-yl)-5-flopyrimidin-2- yl)amino)pyridin-3- yl)metyl)piperazin-1- cacboxylat	
I-25	N-xyclopentyl-6-(5-flo-2-((5- ((4-(metansulfonyl)piperazin-1- yl)metyl)pyridin-2- yl)amino)pyrimidin-4- yl)benzothiazol-2-amin	
I-26	tert-butyl 4-(6-((4-(2- (xyclopentylamino)benzothiazo l-6-yl)-5-flopyrimidin-2- yl)amino)pyridin-3- yl)piperazin-1-cacboxylat	
I-27	N-xyclopentyl-6-(5-flo-2-((5- (piperazin-1-yl)pyridin-2- yl)amino)pyrimidin-4- yl)benzothiazol-2-amin hydroclorua	
I-28	N-xyclopentyl-6-(5-flo-2-((5- ((4-isopropylpiperazin-1- yl)metyl)pyridin-2- yl)amino)pyrimidin-4- yl)benzothiazol-2-amin	

I-29	(6-((4-(2-(xyclopentylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)keton	
I-30	6-(2-((5-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylbenzothiazol-2-amin	
I-31	(6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)keton	
I-32	tert-butyl 4-((6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat	
I-33	6-(5-flo-2-((5-(piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylbenzothiazol-2-amin hydrochlorua	
I-34	tert-butyl 4-(6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)nicotinoyl)piperazin-1-carboxylat	

I-35	(6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(piperazin-1-yl)keton hydrochlorua	
I-36	6-(5-flo-2-((5-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylbenzothiazol-2-amin	
I-37	6-(5-flo-2-((5-((4-(metansulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylbenzothiazol-2-amin	
I-38	etyl 4-((6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacboxylat	
I-39	(6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)keton	
I-40	tert-butyl 4-(6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)	

	amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-carboxylat	
I-41	6-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylbenzothiazol-2-amin hydrochlorua	
I-42	(6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)keton	
I-43	N,N-diethyl-6-(2-((5-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin	
I-44	tert-butyl 4-((6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat	
I-45	N,N-diethyl-6-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin hydrochlorua	

I-46	tert-butyl 4-(6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)nicotinoyl)piperazin-1-cacboxylat	
I-47	(6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(piperazin-1-yl)keton hydrochlorua	
I-48	N,N-dietyl-6-(5-flo-2-((5-((4-(metansulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin	
I-49	etyl 4-((6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacboxylat	
I-50	N,N-dietyl-6-5-flo-2-((5-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin	
I-51	(6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-	

	yl)amino)pyridin-3-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)keton	
I-52	tert-butyl 4-(6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat	
I-53	N,N-diethyl-6-(5-flo-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin hydroclorua	

Tốt hơn là:

X nêu trên được chọn từ: $(CH_2)_n$ hoặc $C(O)$, n là 0 hoặc 1;

R_1 nêu trên được chọn từ: hydro, nhóm metyl hoặc $-NR_4 R_5$, trong đó, R_4 và R_5 mỗi loại được chọn độc lập từ hydro, nhóm metyl, nhóm etyl; hoặc R_4 là H, R_5 là xyclopentan;

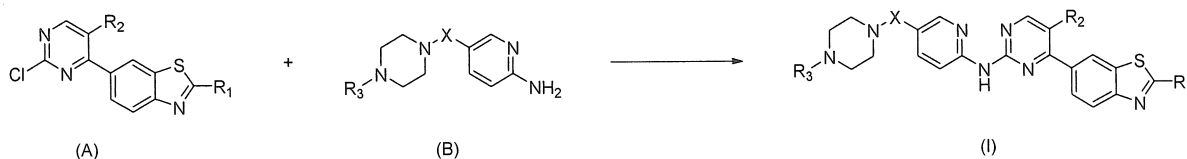
R_2 nêu trên là F;

R_3 nêu trên được chọn từ hydro, nhóm etyl, nhóm isopropyl.

Muối được dụng được chấp nhận nêu trên là muối cộng axit của hợp chất có công thức chung (I), trong đó axit tạo muối bao gồm axit vô cơ và axit hữu cơ, trong đó axit vô cơ bao gồm: axit clohydric, axit sunfuric, axit photphoric và axit metansulfonic, và axit hữu cơ nêu trên bao gồm axit axetic, axit tricloaxetic, axit propionic, axit butyric, axit maleic, axit p-toluensulfonic, axit malic, axit malonic, axit xinnamic, axit xitric, axit fumaric, axit camphoric, axit digluconic, axit aspartic và axit tartaric.

Tốt hơn là, muối được dụng theo sáng chế là hydroclorua.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung (I): điều chế hợp chất (I) từ hợp chất (A) và hợp chất (B) thông qua phản ứng ghép đôi dưới tác dụng của chất xúc tác palladi:



trong đó,

X được chọn từ O, (CH₂)_n, C(O), NH hoặc S(O)₂, n là 0 hoặc 1;

R₁ được chọn từ hydro, đơtêri, halogen, nhóm hydroxy, nhóm mercapto, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C₁-C₈ alkyl, nhóm halo-C₁-C₈ alkyl, nhóm C₁-C₈ alkoxy, nhóm C₃-C₈ xycloalkyl, nhóm C₆-C₁₀ aryl, nhóm C₃-C₁₀ aryl dị vòng, nhóm C₄-C₈ dị vòng, -C₀₋₈-NR₄R₅

R₂ được chọn từ hydro, đơtêri, halogen, nhóm hydroxy, nhóm mercapto, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C₁-C₈ alkyl, nhóm C₃-C₈ xycloalkyl;

R₃ được chọn từ hydro, đơtêri, nhóm alkyl C₁-C₈, nhóm halo-C₁-C₈ alkyl, nhóm alkoxy C₁-C₈, nhóm xycloalkyl C₃-C₈, -C₀₋₈-S(O)₂ R₆, -C₀₋₈-C(O)OR₇;

R₄, R₅ mỗi cái được chọn độc lập từ hydro, đơtêri, nhóm alkyl C₁-C₈, nhóm halo-C₁-C₈ alkyl, nhóm alkoxy C₁-C₈, nhóm xycloalkyl C₃-C₈;

R₆, R₇ mỗi cái được chọn độc lập từ hydro, nhóm C₁-C₈ alkyl, nhóm halo-C₁-C₈ alkyl, nhóm C₃-C₈ xycloalkyl.

Tốt hơn là, phản ứng nêu trên được tiến hành trong môi trường bảo vệ argon; và nhiệt độ phản ứng là 95-105 °C, và tốt nhất là nhiệt độ phản ứng là 100 °C.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm, bao gồm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân của nó, và chất mang được dụng được chấp nhận.

Chất mang được dùng được chấp nhận dùng để chỉ tá được hoặc chất pha loãng không gây kích ứng đáng kể cho cơ thể và không cản trở hoạt tính sinh học và đặc tính của hợp chất được sử dụng.

Hợp chất theo sáng chế này hoặc muối được dùng của nó được dùng để sản xuất thuốc chứa chất ức chế kép CDK6/DYRK2.

Thuốc ức chế kép CDK6/DYRK2 có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh liên quan đến khối u.

Hợp chất hoặc muối được dùng của nó theo sáng chế được sử dụng để sản xuất thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh liên quan đến khối u. Ung thư hoặc bệnh liên quan đến khối u bao gồm ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, đa u tủy, bệnh bạch cầu, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư ruột kết, ung thư gan, ung thư tuyến tụy và u thần kinh đệm ở người.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dùng của nó, có hoạt tính ức chế kép CDK6/DYRK2, và thể hiện tác dụng điều trị khối u tăng sinh ác tính của tế bào.

Hiệu quả của sáng chế: So với phương pháp thực hiện đã biết, sáng chế có các ưu điểm quan trọng sau, đó là sáng chế đề xuất một hợp chất mới được thể hiện bằng công thức chung (I), có thể đồng thời ức chế nhiều con đường gây ung thư, có hiệu quả điều trị tốt, độc tính thấp, đặc tính chuyển hóa thuốc tốt và khó phát sinh kháng thuốc, và có thể được sử dụng để sản xuất thuốc điều trị ung thư hoặc các bệnh liên quan đến khối u. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung (I).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình minh họa sự thay đổi về trọng lượng cơ thể của chuột trong thử nghiệm độc tính cấp theo sáng chế.

Fig.2 là biểu đồ minh họa kết quả nhuộm HE trong thử nghiệm độc tính cấp theo sáng chế.

Fig.3 là biểu đồ minh họa kết quả về thể tích khối u ung thư tuyến tiền liệt theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ trong sáng chế có nghĩa như sau trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ "nhóm alkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có số lượng nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "nhóm C₁-C₈ alkyl" được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon. Nhóm C₁-C₈ alkyl bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm tert-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm isopentyl, nhóm nopentyl, nhóm n-hexyl, nhóm isohexyl, nhóm 2,2-dimetylbutyl và nhóm 2,3-dimetylbutyl, v.v. Thuật ngữ "nhóm alkyl C₁-C₃" được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "nhóm alkoxy" có nghĩa là nhóm O-alkyl. Thuật ngữ "nhóm alkoxy C₁-C₈" được dùng để chỉ nhóm có nhóm OC₁-C₈ alkyl.

"C(O)" có nghĩa là "-C(O)-", cụ thể là nhóm cacbonyl. Thuật ngữ "halogen" là flo, clo, brom hoặc iốt. Tốt hơn là flo, clo, brom.

Thuật ngữ "nhóm halo-alkyl" có nghĩa là nhóm alkyl có ít nhất một (bao gồm một) nhóm thế halogen.

Thuật ngữ "nhóm xycloalkyl" có nghĩa là cấu trúc vòng đơn vòng hoặc đa vòng no bao gồm các nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "nhóm C₃-C₈ xycloalkyl" được dùng để chỉ cấu trúc vòng đơn vòng hoặc đa vòng no có tổng từ 3 đến 8 nguyên tử. Nhóm xycloalkyl C₃-C₆ bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" được dùng để chỉ nhóm thế alkyl đơn vòng hoặc đa vòng có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon vòng.

Thuật ngữ "nhóm C₃-C₈ xycloalkenyl" được dùng để chỉ một xycloalkenyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. C₃-C₈ xycloalkenyl bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclobutenyl.

Thuật ngữ "C₂-C₈ alkenyl" được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C₂-C₈ alkynyl" được dùng để chỉ một nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon và có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "nhóm C₆-C₁₀ aryl" có nghĩa là nhóm đơn vòng hoặc đa vòng hợp nhất bao gồm từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon, có một hệ thống electron π liên hợp hoàn toàn. Thông thường, nó bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm phenyl, nhóm naphthyl.

Thuật ngữ "nhóm aryl dị vòng" có nghĩa là nhóm vòng đơn hoặc nhóm vòng hợp nhất, có một, hai, ba hoặc bốn dị nguyên tử được chọn từ một nhóm bao gồm N, O hoặc S, với phần còn lại của các nguyên tử vòng là C, hơn nữa có hệ thống electron π liên hợp hoàn toàn. Thuật ngữ "nhóm C₃-C₁₀ aryl dị vòng" được dùng để chỉ một nhóm aryl dị vòng có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng của nó. Nhóm C₃-C₁₀ aryl dị vòng bao gồm nhưng không giới hạn ở pyrrole, furan, thiophen, imidazol, oxazol, thiazol, pyrazol, pyrimidin, pyridin.

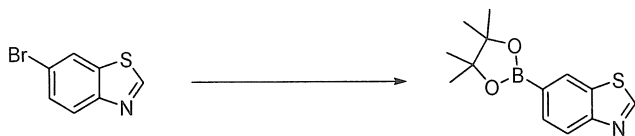
Thuật ngữ "nhóm dị vòng" là nhóm xycloalkyl dị vòng, và có nghĩa là nhóm vòng đơn hoặc vòng hợp nhất có một hoặc nhiều dị nguyên tử N, O hoặc S. Thuật ngữ "nhóm C₄-C₈ dị vòng" được dùng để chỉ nhóm dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng của nó. Nhóm C₄-C₈ dị vòng bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm piperazino, nhóm morpholino, nhóm piperidino, nhóm pyrrolidino và tương tự.

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây thông qua các phương án cụ thể.

Quy trình tổng hợp chất phản ứng trung gian

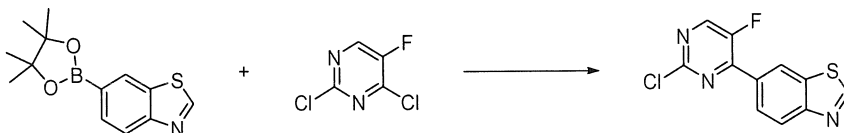
Chất phản ứng (A) và chất phản ứng (B) có thể được mua trực tiếp hoặc phát triển độc lập và chi phí có thể giảm đáng kể khi phát triển độc lập. Các phương pháp điều chế cụ thể được phát triển độc lập của chất phản ứng (A) và chất phản ứng (B) như sau:

(1) Quy trình tổng hợp 6-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)benzothiazol (A-1)



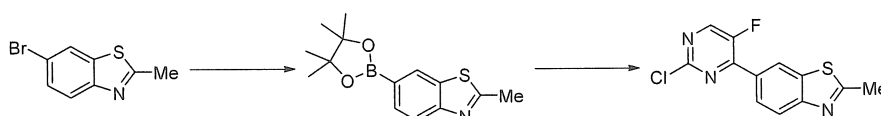
Bước 1. Quy trình tổng hợp 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzothiazol: 6-bromobenzothiazol (0,43 g, 2,0 mmol) được hòa tan trong DMF (10 mL). Sau đó, pinacol borat (0,53 g, 2,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,06 mmol), kali axetat (0,59 g, 6,0 mmol) được thêm vào. Phản ứng được thực hiện bằng argon ba lần, làm nóng đến 80 °C và phản ứng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được để nguội, lọc và cô đặc, rồi tinh chế bằng sắc ký cột chớp cháy silica gel thu được hợp chất 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzothiazol (0,47 g, hiệu suất 90%).

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 1,38 (s, 12H).



Bước 2. Quy trình tổng hợp 6-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)benzothiazol (A-1): Hợp chất 2, 4-diclo-5-flopyrimidin (0,23 g, 1,4 mmol) được cân và cho vào bình ba cổ 250 mL. Sau đó, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21 mg, 0,03 mmol), natri cacbonat (0,27 g, 2,5 mmol), glyme (10 mL) và H₂O (0,25 mL) được thêm vào. Phản ứng được thực hiện bằng argon ba lần, được làm nóng đến 80 °C. Hợp chất 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzothiazol (0,26 g, 1,0 mmol) được hòa tan trong glyme (5 mL), thêm từng giọt vào bình ba cổ và phản ứng trong 16 giờ. Để nguội, lọc và cô đặc hỗn hợp này, rồi tinh chế bằng sắc ký cột chớp cháy silica gel thu được hợp chất 6-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)benzothiazol (0,22 g, hiệu suất 82%). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,37-8,24 (m, 2H).

(2) Quy trình tổng hợp 6-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-2-metylbenzothiazol (A-2)

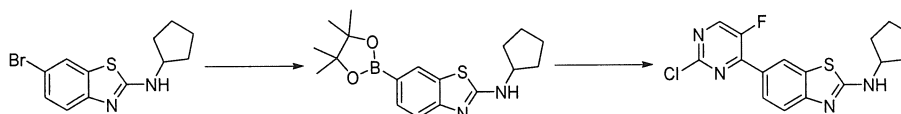


Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (A-1), hiệu suất lần lượt là 90% và 84%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,90 (s, 3H).

(3) Quy trình tổng hợp 6-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-N-xyclopentylbenzothiazol-2-amin (A-3)



Bước 1. Quy trình tổng hợp 6-bromo-N-xyclopentylbenzothiazol-2-amin: 6-bromo-2-clobenzothiazol (0,50 g, 2,0 mmol) được hòa tan trong DMSO (10 mL) và xyclopentylamin (0,19 g, 2,2 mmol) và N-etyldiisopropylamin (0,39 g, 3,0 mmol) được thêm vào. Phản ứng được thể bằng argon ba lần, làm nóng đến 80°C và phản ứng trong 12 giờ. Hỗn hợp này được để nguội, lọc và cô đặc, rồi tinh chế bằng sắc ký cột chóp cháy silica gel để thu được hợp chất 6-bromo-N-xyclopentylbenzothiazol-2-amin (0,53 g, hiệu suất 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,72-1,54 (m, 6H).



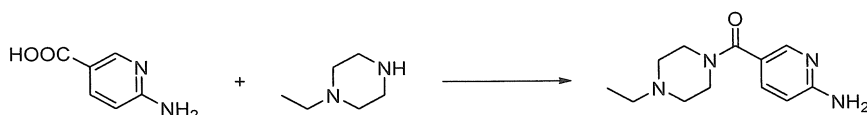
Bước 2. Quy trình tổng hợp 6-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-N-xyclopentylbenzothiazol-2-amin (A-3): Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (A-1), hiệu suất thu được là lần lượt là 88% và 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 6H).

(4) Quy trình tổng hợp 6-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylbenzothiazol-2-amin (A-4)



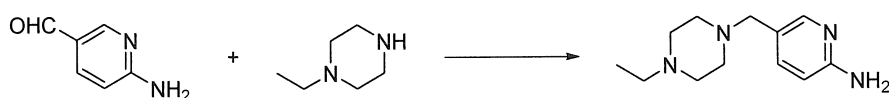
Bước 2. Quy trình tổng hợp 6-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-N,N-diethylbenzothiazol-2-amin (A-5): Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (A-1), hiệu suất là 90% và 82%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,61 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

(6) Quy trình tổng hợp (6-aminopyridin-3-yl)(4-etylpiperazin-1-yl)xeton (B-1)



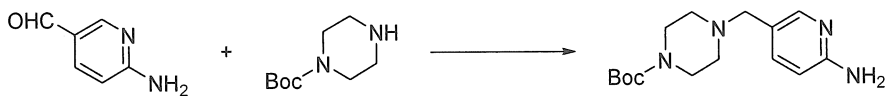
Cân và hòa tan axit 6-aminonicotinic (0,28 g, 2,0 mmol), N,N'-cacbonyldiimidazol (0,39 g, 2,4 mmol) trong DMF (5 mL) và cho phản ứng ở 70 °C trong 10 phút. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và N-etylpiperazin (0,46 g, 4,0 mmol) được thêm vào. Phản ứng được tiến hành qua đêm ở nhiệt độ phòng, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột chóp cháy silica gel thu được hợp chất (6-aminopyridin-3-yl)(4-etylpiperazin-1-yl)xeton (0,40 g, hiệu suất 85%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,19-8,17 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,51-6,48 (m, 0,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,73-3,60 (m, 4H), 2,49-2,42 (m, 6H), 1,13-1,08 (m, 3H).

(7) Quy trình tổng hợp 5-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-amin (B-2)



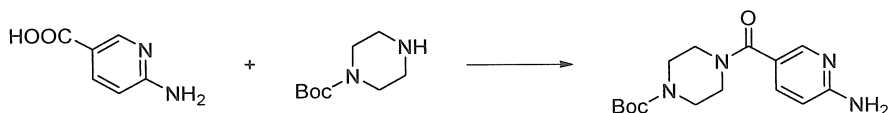
Hòa tan 2-amino-5-formylpyridin (0,32 g, 2,6 mmol) và N-etylpiperazin (0,45 g, 3,9 mmol) trong 1,2-dicloetan (20 mL), khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, natri triaxetylborohydrua (0,87 g, 4,1 mmol) được thêm vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. NaOH 1 M (30 mL) đã được thêm vào để làm dập tắt phản ứng. Chiết hỗn hợp này bằng DCM (20 mL $\times$ 3), làm khô bằng natri sulfat khan, cô đặc, sau đó sắc ký cột (DCM/MeOH = 10:1) để thu được hợp chất 5-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-amin (0,52 g, 91%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,47-2,37 (m, 10H), 1,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

(8) Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-((6-aminopyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (B-3)



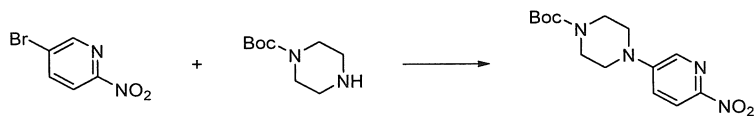
Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (B-2), hiệu suất là 89%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 2,35 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 1,45 (s, 9H).

(9) Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-aminonicotinoyl)piperazin-1-carboxylat (B-4)



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (B-1), hiệu suất là 87%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,65-3,56 (m, 4H), 3,48-3,42 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

(10) Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-aminopyridin-3-yl)piperazin-1-carboxylat (B-5)

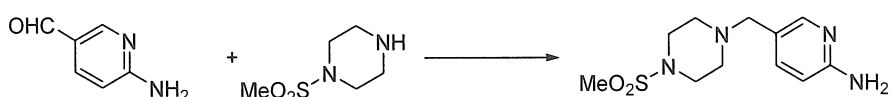


Bước 1. Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-nitropyridin-3-yl)piperazin-1-carboxylat: 5-bromo-2-nitropyridin (0,41 g, 2,0 mmol), tert-butylpiperazin-1-carboxylat (0,48 g, 2,6 mmol) và triethylamin (0,41 g, 4,0 mmol) được cân và hòa tan trong DMSO (5 mL), đun nóng đến 60 °C và phản ứng trong 18 giờ. Để nguội, lọc và cô đặc hỗn hợp này, rồi tinh chế bằng sắc ký cột chóp cháy silica gel thu được hợp chất tert-butyl 4-(6-nitropyridin-3-yl)piperazin-1-carboxylat (0,49 g, hiệu suất 80%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17-8,13 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 9,2, 3,1$ Hz, 1H), 3,66-3,64 (m, 4H), 3,49-3,46 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).



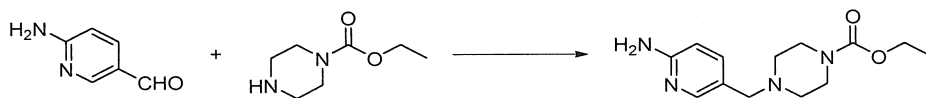
Bước 2. Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-aminopyridin-3-yl)piperazin-1-carboxylat: Tert-butyl 4-(6-nitropyridin-3-yl)piperazin-1-carboxylat (0,31 g, 1,0 mmol), được khử trong bột sắt (0,17 g, 3,0 mmol) và amoni clorua (0,49 g, 9,0 mmol) được cân và hòa tan trong etanol 70% (10 mL), đun nóng đến 70 °C và phản ứng trong 6 giờ. Để nguội, lọc và cô đặc hỗn hợp này, rồi tinh chế bằng sắc ký cột chớp cháy silica gel thu được hợp chất tert-butyl 4-(6-aminopyridin-3-yl)piperazin-1-carboxylat (0,24 g, hiệu suất 85%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,59-3,55 (m, 4H), 2,98-2,94 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

(11) Quy trình tổng hợp 5-((4-(metansulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-amin (B-6)



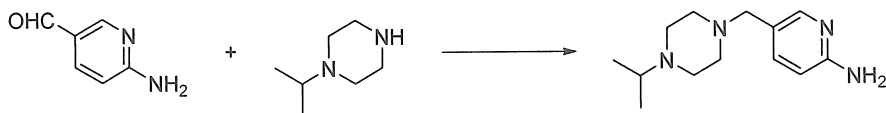
Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (B-2), hiệu suất là 90%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10-7,79 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,53 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H).

(12) Quy trình tổng hợp etyl 4-((6-aminopyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (B-7)



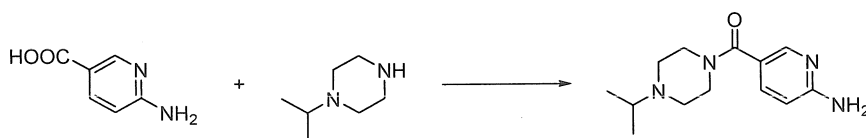
Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (B-2), hiệu suất là 86%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 2,37 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

(13) Quy trình tổng hợp 5-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-amin (B-8)



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (B-2), hiệu suất là 81%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,72-2,51 (m, 8H), 1,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

(14) Quy trình tổng hợp (6-aminopyridin-3-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)xeton (B-9)



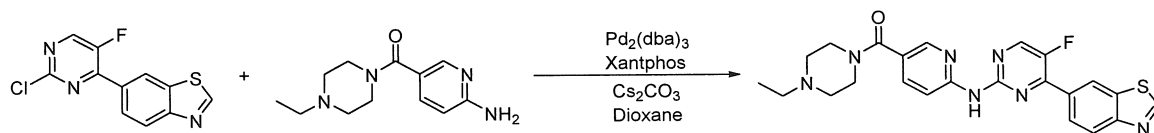
Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (B-1), hiệu suất là 85%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,67-3,61 (m, 4H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 4H), 1,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quy trình tổng hợp hợp chất I-1 đến I-53

Ví dụ 1:

Quy trình tổng hợp (6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)xeton (I-1):

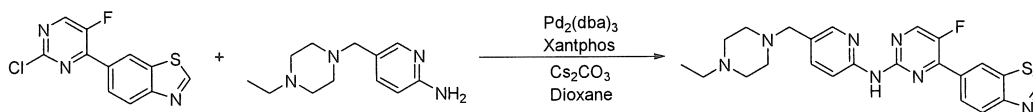


Hợp chất 6-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)benzothiazol (133 mg, 0,5 mmol) và 6-aminopyridin-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)xeton (141 mg, 0,6 mmol) được hòa tan trong dioxan (5 mL). Sau đó, thêm vào $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmol), xantphos (58 mg, 0,1 mmol), xesi cacbonat (326 mg, 1,0 mmol). Phản ứng được thực hiện bằng argon ba lần, làm nóng đến 100 °C và phản ứng trong 12 giờ. Để nguội, lọc và cô đặc hỗn hợp này, rồi thực hiện sắc ký cột (DCM~DCM/MeOH = 10:1) để thu được hợp chất (6-((4-(benzothiazol-6-yl)-

5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-etylpiperazin-1-yl)xeton (88 mg, hiệu suất 38%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,68 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,76-8,75 (m, 1H), 8,61-8,58 (m, 2H), 8,52 (d, $J = 8,7$, 0,9 Hz, 1H), 8,33-8,26 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 8,7$, 2,3 Hz, 1H), 3,80-3,61 (m, 4H), 2,51-2,44 (m, 6H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 2:

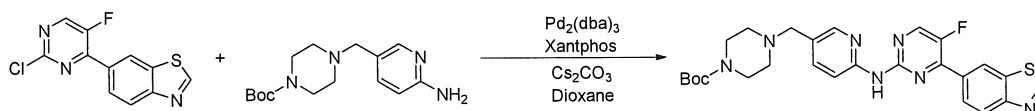
Quy trình tổng hợp 4-(benzothiazol-6-yl)-N-(5-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)-5-flopyrimidin-2-amin (I-2):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 43%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,15 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,78-8,76 (m, 1H), 8,54 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,35-8,26 (m, 3H), 7,73 (d, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,58-2,47 (m, 10H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 3:

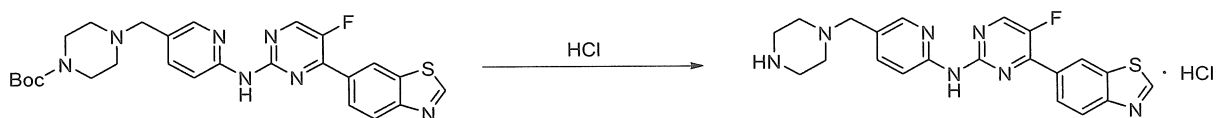
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-((6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacboxylat (I-3):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 52%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,34-8,27 (m, 3H), 7,75-7,73 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,45-3,43 (m, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,43-2,40 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Ví dụ 4:

Quy trình tổng hợp 4-(benzothiazol-6-yl)-5-flo-N-(5-(piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (I-4):

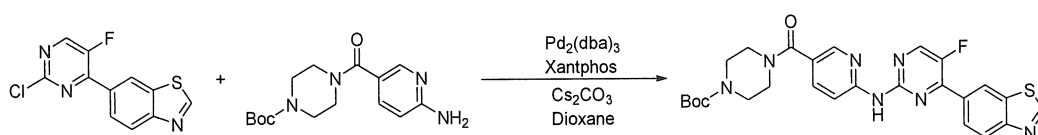


Tert-butyl 4-((6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacboxylat được hòa tan trong diclometan, rồi dẫn khí HCl vào ở điều kiện 0 °C và phản ứng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, cô đặc hỗn hợp này thu được hợp chất 4-(benzothiazol-6-yl)-5-flo-N-(5-(piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua, hiệu suất là 100%.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,17 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,95 (t, $J = 2,7$ Hz, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,30 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,54-3,42 (m, 10H).

Ví dụ 5:

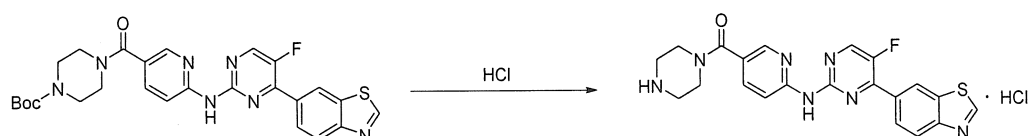
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)nicotinoyl)piperazin-1-cacboxylat (I-5):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 52%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (s, 1H), 8,78-8,78 (m, 1H), 8,52-8,49 (m, 2H), 8,44 (d, $J = 2,4$, 0,8 Hz, 1H), 8,34-8,28 (m, 3H), 7,84 (d, $J = 8,7$, 2,3 Hz, 1H), 3,70-3,44 (m, 8H), 1,48 (s, 9H).

Ví dụ 6:

Quy trình tổng hợp 6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(piperazin-1-yl)xeton hydroclorua (I-6):

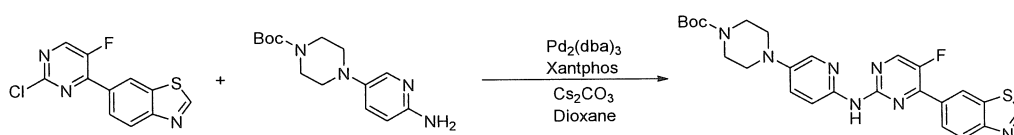


Phương pháp điều chế 6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(piperazin-1-yl)xeton hydroclorua dùng để chỉ quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), và hiệu suất là 100%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 9,60-9,58 (m, 3H), 8,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,88 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,32-8,25 (m, 2H), 8,19-8,09 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 4H), 3,18-3,16 (m, 4H).

Ví dụ 7:

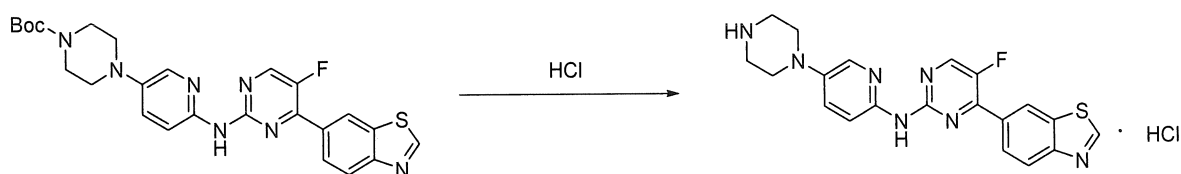
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat (I-7):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 47%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,15 (s, 1H), 8,77-8,76 (m, 1H), 8,45 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 8,33-8,26 (m, 3H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 9,1, 3,0$ Hz, 1H), 3,63-3,60 (m, 4H), 3,11-3,09 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Ví dụ 8:

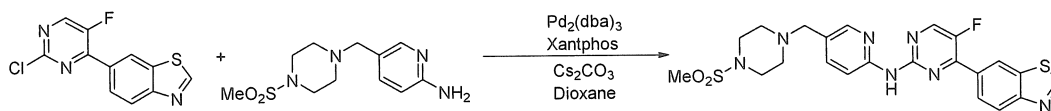
Quy trình tổng hợp 4-(benzothiazol-6-yl)-5-flo-N-(5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (I-8):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,33 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,33-8,23 (m, 2H), 8,07 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,44 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,27-3,25 (m, 4H).

Ví dụ 9:

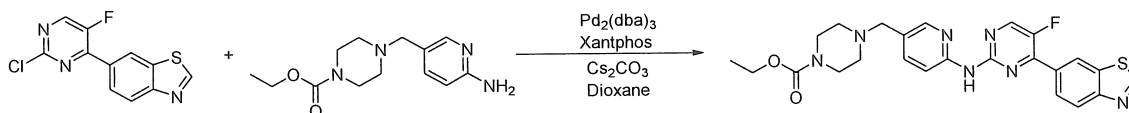
Quy trình tổng hợp 4-(benzothiazol-6-yl)-5-flo-N-(5-((4-(metansulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amin (I-9):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,15 (s, 1H), 8,78-8,77 (m, 1H), 8,48 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 8,5$, 0,8 Hz, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 8,25-8,25 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$, 2,4 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,25 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,58 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H).

Ví dụ 10:

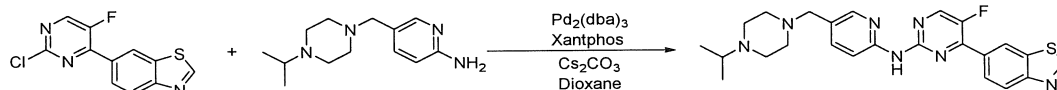
Quy trình tổng hợp ethyl 4-(((4-(benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacboxylat (I-10):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 55%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,15 (s, 1H), 8,78-8,77 (m, 1H), 8,48 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,6$, 0,8 Hz, 1H), 8,34-8,27 (m, 2H), 8,25-8,24 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,50-3,47 (m, 6H), 2,42 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 11:

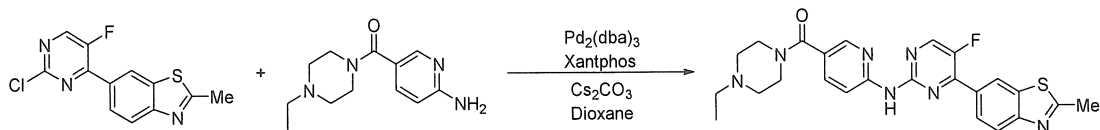
Quy trình tổng hợp 4-(benzothiazol-6-yl)-5-flo-N-(5-(((4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amin (I-11):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 48%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,15 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 8,5$, 0,8 Hz, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 8,25-8,23 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,68-2,44 (m, 9H), 1,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Ví dụ 12:

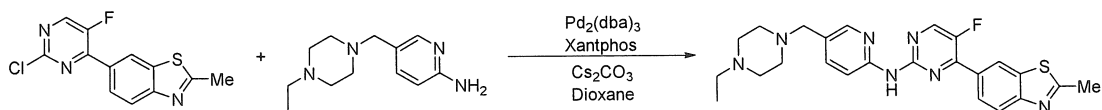
Quy trình tổng hợp (4-etylpiperazin-1-yl)(6-((5-flu-4-(2-metylbenzothiazol-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)xeton (I-12):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 40%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,56-8,54 (m, 2H), 8,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,24 (dt, $J = 8,7, 1,3$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 3,78-3,64 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,51-2,46 (m, 6H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 13:

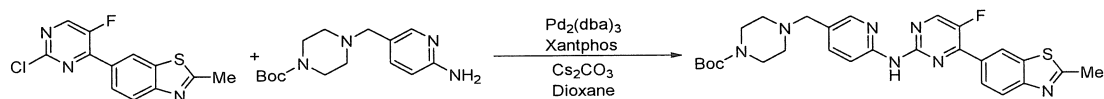
Quy trình tổng hợp N-(5-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)-5-flu-4-(2-metylbenzothiazol-6-yl)pyrimidin-2-amin (I-13):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 52%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,49-8,47 (m, 2H), 8,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,28-8,24 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 10H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 14:

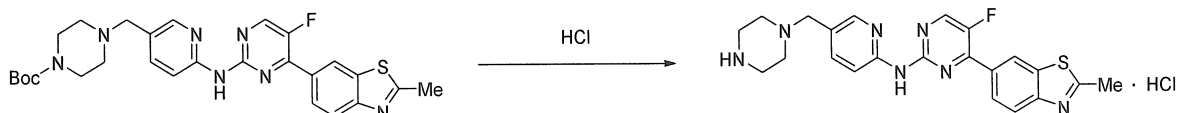
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-((6-((5-flu-4-(2-metylbenzothiazol-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacboxylat (I-14):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 55%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,42-2,39 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Ví dụ 15:

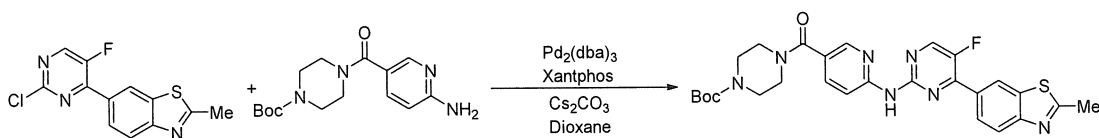
Quy trình tổng hợp 5-flu-4-(2-methylbenzothiazol-6-yl)-N-(5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (I-15):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 9,90 (s, 2H), 8,89 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 8,21 (dt, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,50-3,45 (m, 8H), 2,88 (s, 3H).

Ví dụ 16:

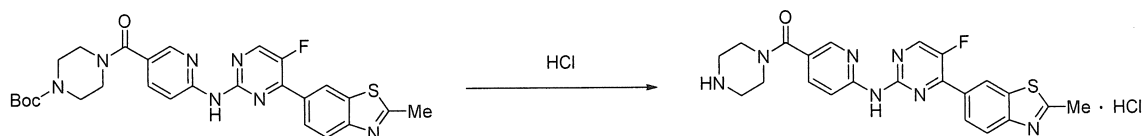
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-((5-flu-4-(2-methylbenzothiazol-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)nicotinoyl)piperazin-1-carboxylat (I-16):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 40%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 3H), 8,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,7, 3,3$ Hz, 1H), 7,86 (dt, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 3,67-3,46 (m, 8H), 2,91 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Ví dụ 17:

Quy trình tổng hợp (6-((5-flu-4-(2-methylbenzothiazol-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(piperazin-1-yl)xeton hydroclorua (I-17):

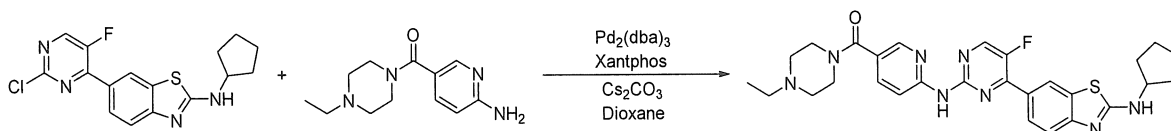


Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,04 (s, 1H), 9,85 (s, 2H), 8,92 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,60

(s, 1H), 8,28 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 4H), 3,20-3,14 (m, 4H), 2,88 (s, 3H).

Ví dụ 18:

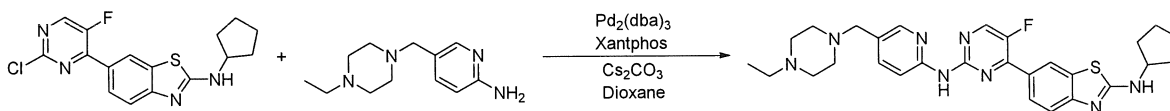
Quy trình tổng hợp (6-((4-(2-(xyclopentylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)xeton (I-18):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,7$, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,7$, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,80-3,65 (m, 4H), 2,52-2,47 (m, 6H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 6H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 19:

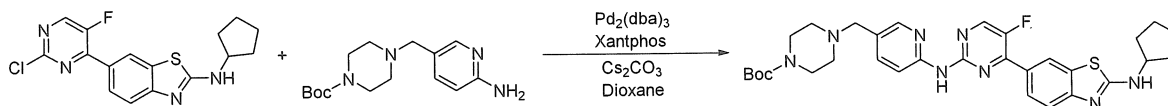
Quy trình tổng hợp N-xyclopentyl-6-(2-((5-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin (I-19):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 51%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,43-8,35 (m, 3H), 8,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,54-2,42 (m, 10H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 6H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 20:

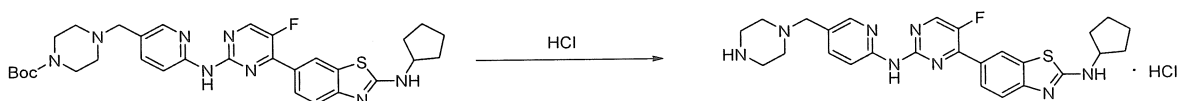
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-((6-((4-(2-(xyclopentylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacboxylat (I-20):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 57%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43-8,40 (m, 2H), 8,38 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 6H), 2,57-2,43 (m, 4H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,80-1,61 (m, 6H), 1,46 (s, 9H).

Ví dụ 21:

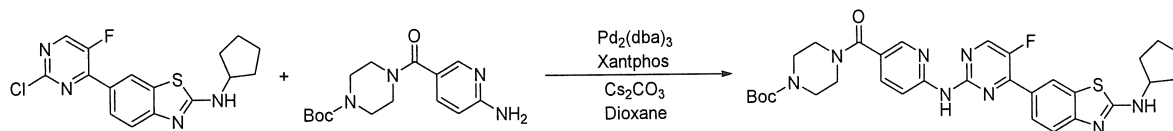
Quy trình tổng hợp N-cyclopentyl-6-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin hydroclorua (I-21):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,31 (s, 1H), 9,80 (s, 2H), 9,40 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 9,1, 2,2$ Hz, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,29-4,24 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 8H), 3,17 (s, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 6H).

Ví dụ 22:

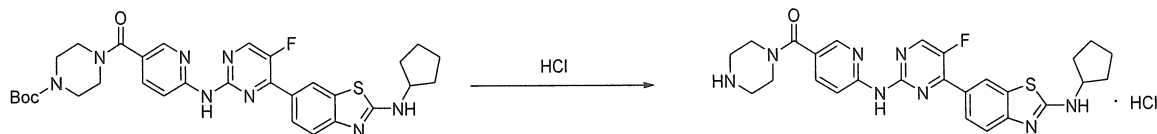
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-((4-(2-(cyclopentylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)nicotinoyl)piperazin-1-carboxylat (I-22):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 53%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,46-8,41 (m, 3H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,68-3,45 (m, 8H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 6H), 1,48 (s, 9H).

Ví dụ 23:

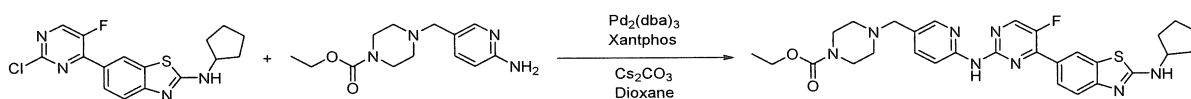
Quy trình tổng hợp 6-((4-(2-(xyclopentylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(piperazin-1-yl)xeton hydroclorua (I-23):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,56-8,50 (m, 2H), 8,15-8,09 (m, 3H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 4H), 3,33 (s, 1H), 3,20-3,14 (m, 4H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,76-1,59 (m, 6H).

Ví dụ 24:

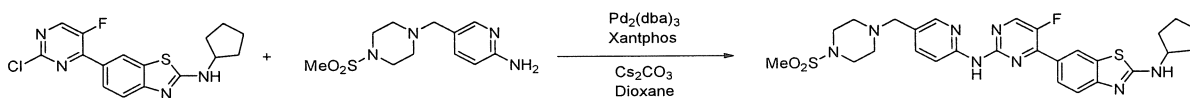
Quy trình tổng hợp etyl 4-((6-((4-(2-(xyclopentylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacboxylat (I-24):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 56%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 8,42-8,38 (m, 3H), 8,25-8,24 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 6H), 2,46-2,42 (m, 4H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 6H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 25:

Quy trình tổng hợp N-xyclopentyl-6-(5-flo-2-((5-((4-(metansulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin (I-25):

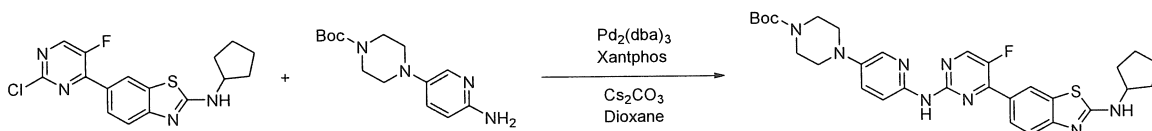


Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 53%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,42-8,39 (m, 3H), 8,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,09-

4,04 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,25 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,58 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 6H).

Ví dụ 26:

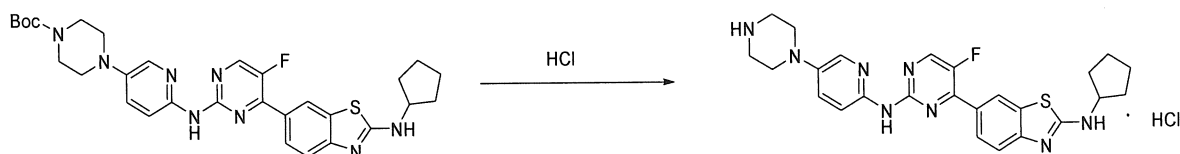
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-((4-(2-(xyclopentylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat (I-26):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 44%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 8,03 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 9,1, 3,0$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,61 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,09 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 6H), 1,49 (s, 9H).

Ví dụ 27:

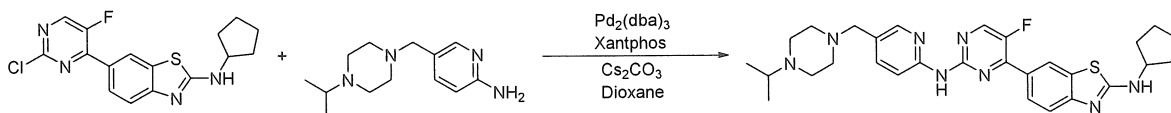
Quy trình tổng hợp N-xyclopentyl-6-(5-flo-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin hydroclorua (I-27):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,97 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,86 (s, 2H), 8,83 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 9,6, 2,6$ Hz, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 4H), 3,26-3,23 (m, 4H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 6H).

Ví dụ 28:

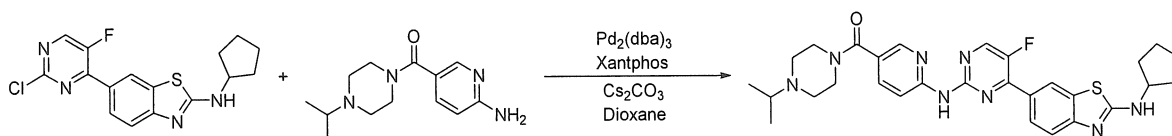
Quy trình tổng hợp N-xyclopentyl-6-(5-flo-2-((5-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin (I-28):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 50%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,40-8,38 (m, 3H), 8,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,70-2,55 (m, 9H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 6H), 1,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Ví dụ 29:

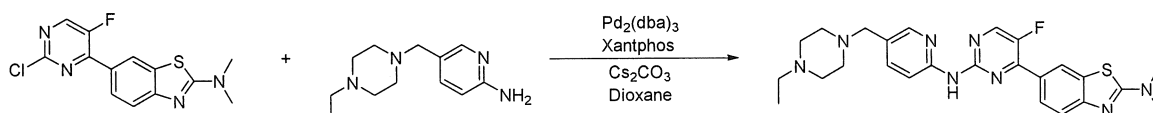
Quy trình tổng hợp (6-((4-(2-(xyclopentylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)xeton (I-29):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 48%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 8,52-8,39 (m, 4H), 8,05 (d, $J = 8,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dt, $J = 8,6$, 2,2 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$, 1,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 4H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 4H), 2,18-2,13 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 6H), 1,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ví dụ 30:

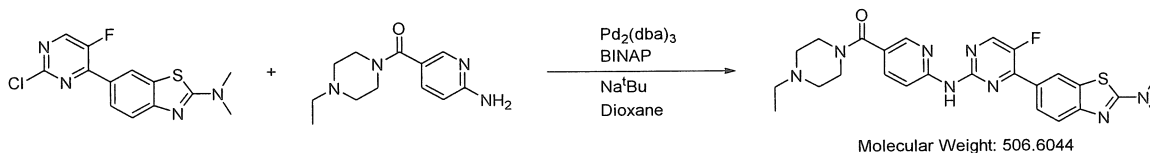
Quy trình tổng hợp 6-(2-((5-((4-etyl piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylbenzothiazol-2-amin (I-30):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 42%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,38-8,36 (m, 2H), 8,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,15 (dt, $J = 8,7$, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,27 (s, 6H), 2,60-2,36 (m, 10H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 31:

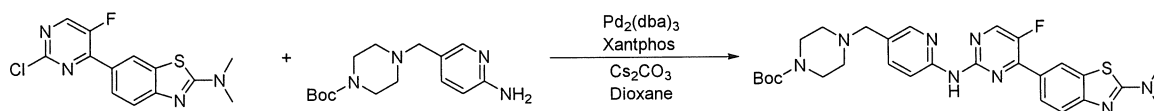
Quy trình tổng hợp (6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)xeton (I-31):



6-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylbenzothiazol-2-amin(154 mg, 0,5 mmol) và 6-aminopyridin-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl) xeton (141 mg, 0,6 mmol) được hòa tan trong dioxan (5 mL). Sau đó, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmol), BINAP (31 mg, 0,05 mmol), natri tert-butoxid (96 mg, 1,0 mmol) được thêm vào. Phản ứng được thể bằng argon ba lần, làm nóng đến 100 °C và phản ứng trong 12 giờ. Để nguội, lọc và cô đặc hỗn hợp, rồi thực hiện sắc ký cột (DCM~DCM/MeOH = 10:1) để thu được hợp chất (6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)xeton (139 mg, hiệu suất 55%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,27 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,59-3,47 (m, 4H), 3,21 (s, 6H), 2,44-2,34 (m, 6H), 1,01 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 32:

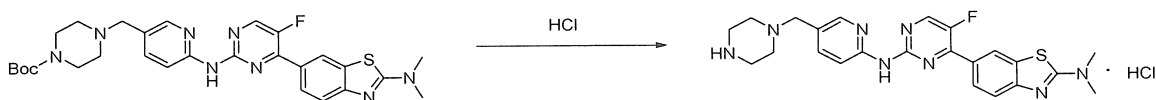
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-((6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacboxylat (I-32):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 48%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,40-8,36 (m, 2H), 8,20 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,15 (dt, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,45-3,42 (m, 4H), 3,27 (s, 6H), 2,41-2,39 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Ví dụ 33:

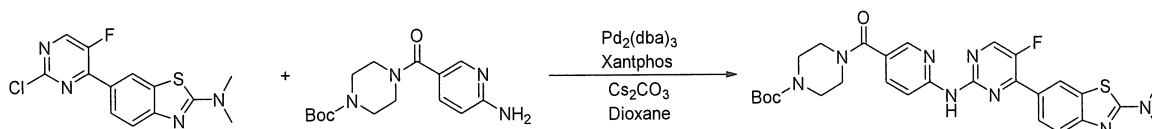
Quy trình tổng hợp 6-(5-flo-2-((5-(piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylbenzothiazol-2-amin hydroclorua (I-33):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,44 (s, 1H), 9,83 (s, 2H), 8,79 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 8,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 14,1, 8,8$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,49-3,41 (m, 8H), 3,24 (s, 6H).

Ví dụ 34:

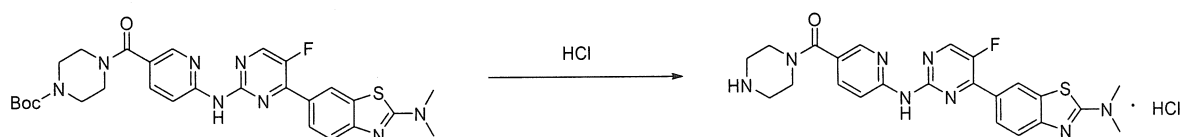
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)nicotinoyl)piperazin-1-cacboxylat (I-34):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 50%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,84 (d, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,70-3,59 (m, 4H), 3,51-3,46 (m, 4H), 3,27 (s, 6H), 1,48 (s, 9H).

Ví dụ 35:

Quy trình tổng hợp 6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(piperazin-1-yl)xeton hydroclorua (I-35):

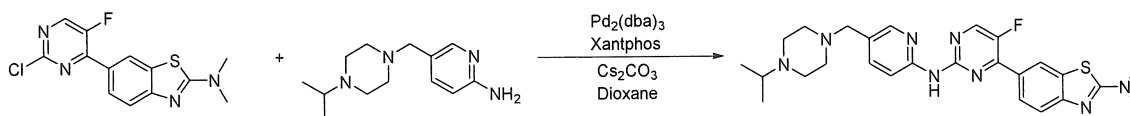


Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,70 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 17,9$ Hz,

2H), 8,21 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,14-8,05 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,35-3,32 (m, 4H), 3,28 (s, 6H), 3,20-3,15 (m, 4H).

Ví dụ 36:

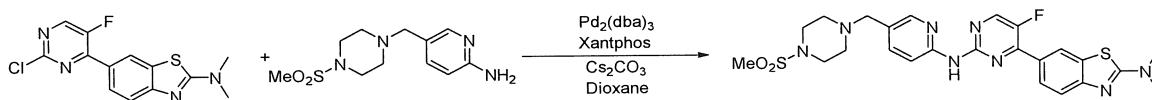
Quy trình tổng hợp 6-(5-flo-2-((5-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylbenzothiazol-2-amin (I-36):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 52%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 6,3, 2,4$ Hz, 2H), 8,23 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,27 (s, 6H), 2,68-2,54 (m, 9H), 1,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Ví dụ 37:

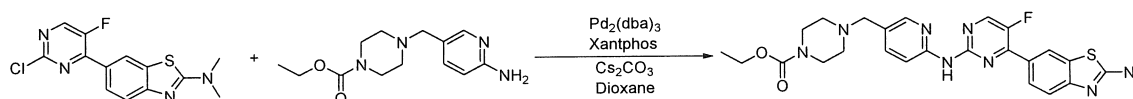
Quy trình tổng hợp 6-(5-flo-2-((5-((4-(metansulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylbenzothiazol-2-amin (I-37):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 43%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44-8,35 (m, 3H), 8,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,29-3,25 (m, 10H), 2,79 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 4H).

Ví dụ 38:

Quy trình tổng hợp etyl 4-((6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacboxylat (I-38):

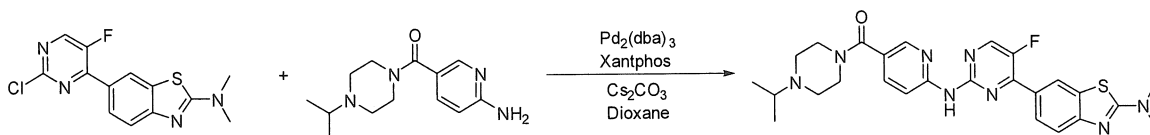


Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 53%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44-8,36 (m, 3H), 8,31-8,23 (m, 2H), 8,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (s,

1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,52-3,49 (m, 6H), 3,27 (s, 6H), 2,46-2,41 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ví dụ 39:

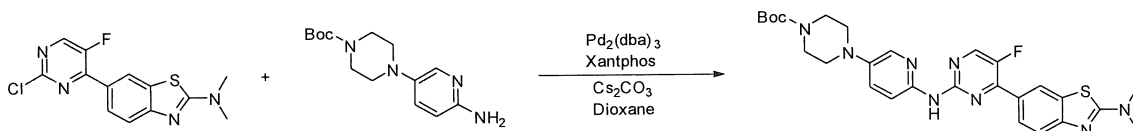
Quy trình tổng hợp 6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)xeton (I-39):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 44%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H), 8,52-8,48 (m, 2H), 8,45-8,44 (m, 2H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,7$, 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,75-3,63 (m, 4H), 3,27 (s, 6H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 4H), 1,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Ví dụ 40:

Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-((4-(2-(dimethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl) amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat (I-40):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 40%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 8,36-8,33 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,7$, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,3$, 2,9 Hz, 1H), 3,61 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H).

Ví dụ 41:

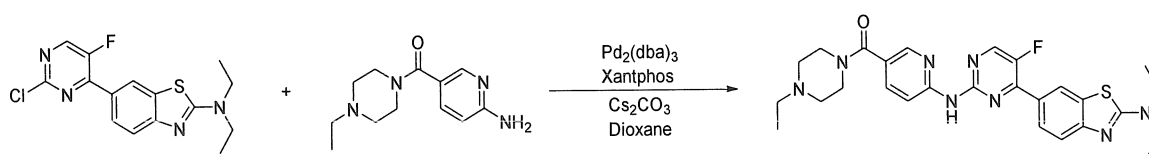
Quy trình tổng hợp 6-(5-flo-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylbenzothiazol-2-amin hydroclorua (I-41):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,99 (s, 1H), 9,77 (s, 2H), 8,81 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 9,7$, 2,8 Hz, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,49 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,27 (s, 6H), 3,25-3,23 (m, 4H).

Ví dụ 42:

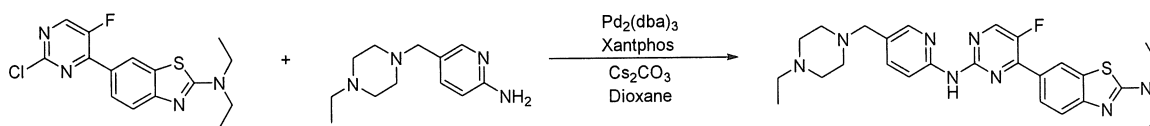
Quy trình tổng hợp (6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)xeton (I-42):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 44%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,43-8,41 (m, 2H), 8,13 (d, $J = 8,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,7$, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,80-3,60 (m, 8H), 2,54-2,47 (m, 6H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 43:

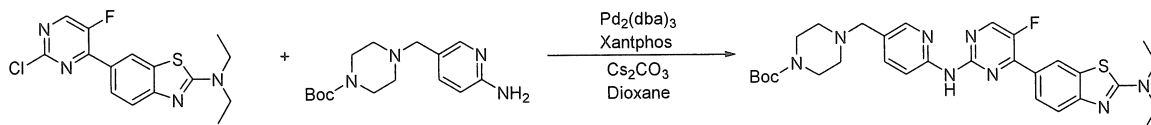
Quy trình tổng hợp N,N-diethyl-6-(2-((5-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin (I-43):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 38%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,43-8,39 (m, 3H), 8,29 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,53-2,42 (m, 10H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 44:

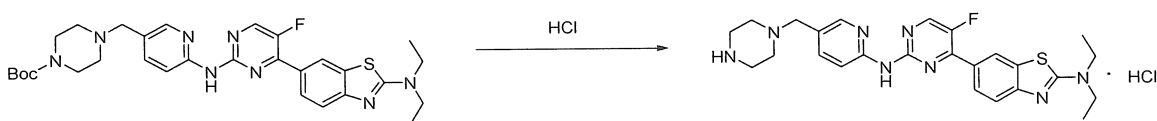
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-((6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacboxylat (I-44):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 48%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 8,43-8,39 (m, 3H), 8,26 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,63 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,46-3,44 (m, 4H), 2,44-2,41 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Ví dụ 45:

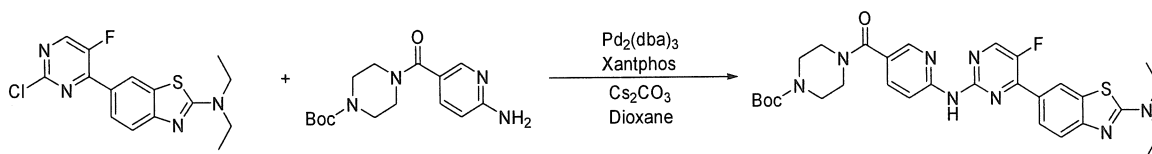
Quy trình tổng hợp N,N-diethyl-6-(5-flo-2-((5-(piperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin hydroclorua (I-45):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,71 (s, 1H), 9,94 (s, 2H), 8,80 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 8,9$, 2,2 Hz, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,63 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,50-3,44 (m, 8H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Ví dụ 46:

Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)nicotinoyl)piperazin-1-cacboxylat (I-46):

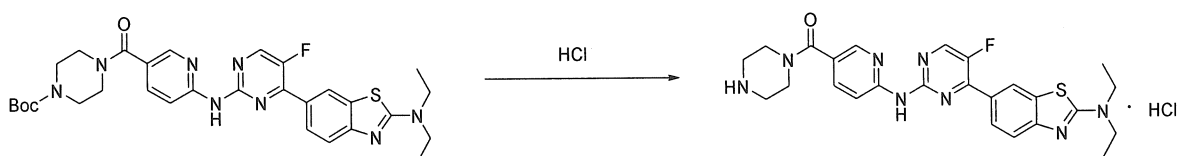


Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 40%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 8,7$, 0,8 Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 2,4$, 0,9 Hz, 1H),

8,45 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,84 (d, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,67-3,61 (m, 8H), 3,50-3,47 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Ví dụ 47:

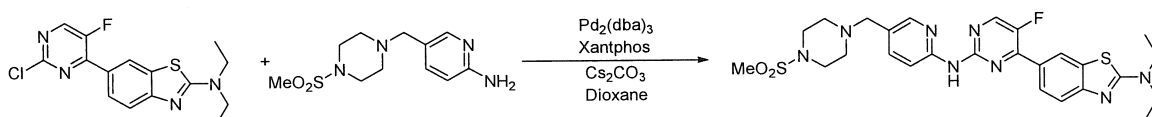
Quy trình tổng hợp (6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(piperazin-1-yl)xeton (I-47):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,78 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,88 (s, 2H), 8,83 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,9$, 2,2 Hz, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,86-3,78 (m, 3H), 3,67 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,19-3,15 (m, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Ví dụ 48:

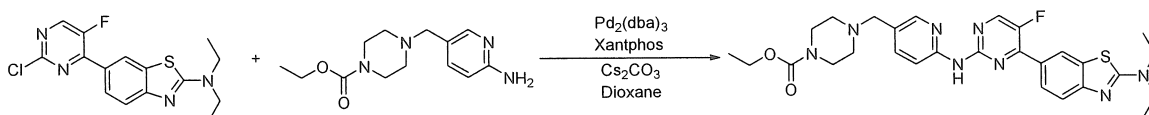
Quy trình tổng hợp N,N-diethyl-6-(5-flo-2-((5-((4-(metansulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin (I-48):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 44%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 8,44-8,42 (m, 3H), 8,32-8,21 (m, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,25 (t, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,58 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Ví dụ 49:

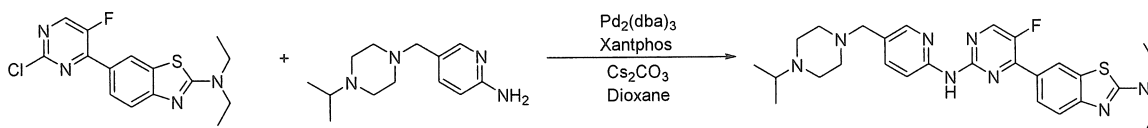
Quy trình tổng hợp etyl 4-((6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacboxylat (I-49):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 50%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1H), 8,45-8,42 (m, 3H), 8,30 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,53-3,49 (m, 6H), 2,46-2,42 (m, 4H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 50:

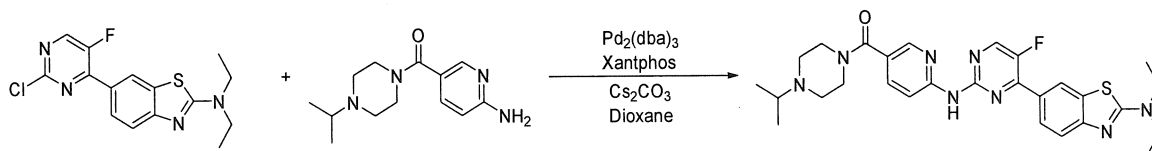
Quy trình tổng hợp N,N-diethyl-6-5-flo-2-((5-((4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin (I-50):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 48%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,05 (s, 1H), 8,45-8,40 (m, 3H), 8,32 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,7$, 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,62 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,68-2,55 (m, 9H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Ví dụ 51:

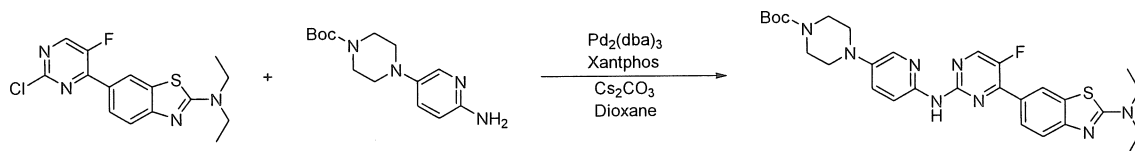
Quy trình tổng hợp (6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)xeton (I-51):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 47%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,69 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,7$, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,77-3,59 (m, 8H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 4H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Ví dụ 52:

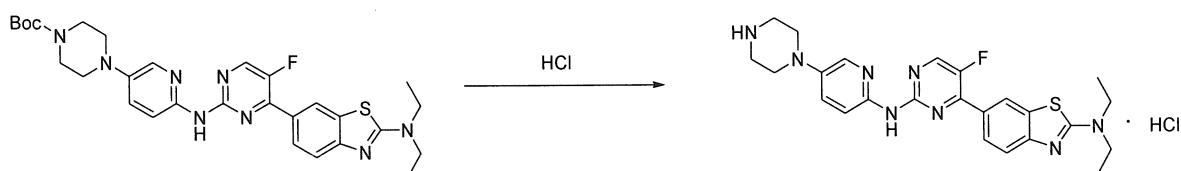
Quy trình tổng hợp tert-butyl 4-(6-((4-(2-(diethylamino)benzothiazol-6-yl)-5-flopyrimidin-2-yl) amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-cacboxylat (I-52):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-1), hiệu suất là 49%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 8,06 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 9,1, 3,0$ Hz, 1H), 3,66-3,58 (m, 8H), 3,09 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Ví dụ 53:

Quy trình tổng hợp N,N-diethyl-6-(5-flo-2-((5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzothiazol-2-amin hydroclorua (I-53):



Tham chiếu đến quy trình tổng hợp hợp chất (I-4), hiệu suất là 100%. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,15 (s, 1H), 10,04 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,08-8,05 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,56-3,53 (m, 4H), 3,27-3,23 (m, 4H), 1,30-1,25 (m, 6H).

Các muối được dụng tương ứng trong các ví dụ trên được phản ứng bằng cách hòa tan sản phẩm chính trong diclometan và đưa khí HCl vào ở 0°C trong 2 giờ. Sau khi phản ứng xong thu được muối hydroclorua qua quá trình cô đặc.

III. Xét nghiệm sinh học

(1) Phương pháp phân tích và phát hiện hoạt tính kinaza CDK6

Trong thí nghiệm này, phương pháp Lance Ultra của công ty TNHH Perkinlmer. đã được sử dụng để phát hiện. Trong tám thử nghiệm, kinaza protein, cơ chất polypeptit đánh dấu Ulight, ATP và các hợp chất được trộn lẫn và phản ứng được ủ. Sau đó EDTA được thêm vào để ngăn phản ứng và kháng thể đánh dấu chelat europi (Eu) được thêm vào để phát hiện. Phân tích trong thí nghiệm này được thực hiện bằng công cụ Envision của công ty TNHH Perkinlmer. ở chế độ TR-FRET. Sau khi kích thích ở bước sóng 320/340 nm, có thể phát ra tín hiệu huỳnh quang ở bước sóng 665 nm và 615 nm. Eu có thể được chuyển đến thụ thể ULight của chất huỳnh quang liên kề bằng cách truyền năng lượng, và sau đó ánh sáng phát ra được phát hiện.

Các giá trị IC_{50} đo được được thể hiện trong bảng 1 bên dưới. Từ các kết quả thí nghiệm, có thể thấy rằng các hợp chất trong các ví dụ của sáng chế có hoạt tính ức chế mạnh đối với hoạt tính kinaza CDK6.

Bảng 1. Các giá trị IC_{50} đo được trên hoạt tính kinaza CDK6 bằng các hợp chất theo sáng chế

Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)
1	144	19	96	37	>10000
2	244	20	>10000	38	>1000
3	272	21	201	39	57
4	268	22	>10000	40	>1000
5	111	23	116	41	61
6	104	24	>10000	42	14
7	>10000	25	>10000	43	15
8	129	26	>1000	44	>1000
9	>1000	27	139	45	45
10	169	28	132	46	443
11	175	29	74	47	39
12	127	30	254	48	>10000
13	210	31	18	49	>10000
14	>10000	32	>10000	50	31
15	464	33	59	51	8
16	86	34	>10000	52	>10000

17	93	35	41	53	23
18	90	36	142	/	/

(2) Phương pháp phân tích và phát hiện hoạt tính kinaza DYRK2

Đo hoạt tính ức chế kinaza DYRK2 của các hợp chất theo sáng chế. Phương pháp này được mô tả ngắn gọn như sau (đối với các phương pháp cụ thể, tham khảo: Banrjee S, Wei T, Wang J, và tương tự. Ức chế kinaza điều hòa tyrosin phosphoryl hóa đặc hiệu kép 2 gây rối loạn tiến trình tân sinh gây nghiện proteasom 26S[J]. Chuyên đề của Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia, 2019, 116(49): 24881-24891):

1) Các hợp chất có nồng độ khác nhau được thêm vào tấm 384 giếng và được hòa tan lại, tiếp theo là bổ sung protein DYRK2, chất nền Woodtide (KKISGRLSPIMTEQ) và ^{33}P - γ ATP, và hỗn hợp này được trộn đều.

2) Hỗn hợp được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng;

3) Dung dịch axit orthophotphoric 0,5M(3%) được thêm vào để chấm dứt phản ứng, sau đó hỗn hợp này được chuyển sang tấm P81 và được rửa bằng dung dịch axit orthophotphoric 50mM.

4) Kết quả IC_{50} được tính bằng phần mềm GraphPad Prism.

Các giá trị IC_{50} đo được được thể hiện trong bảng 2 bên dưới. Từ các kết quả thí nghiệm, có thể thấy rằng các hợp chất trong các ví dụ của sáng chế có hoạt tính ức chế mạnh đối với hoạt tính kinaza DYRK2.

Bảng 2. Các giá trị IC_{50} đo được trên hoạt tính kinaza DYRK2 bằng các hợp chất theo sáng chế

Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)
1	35	29	106	43	197
8	85	31	9	45	290
11	263	39	16	47	39
17	27	42	14	51	15

(3) Xác định khả năng ức chế sự phát triển của nhiều loại tế bào ung thư

Hoạt tính ức chế của các hợp chất đối với sự tăng sinh của 14 tế bào bao gồm ung thư vú ở người (MCF-7), dòng tế bào ung thư vú bộ ba âm tính (MDA-MB-231), dòng tế bào đa u tủy (RPMI8226), dòng tế bào bệnh bạch cầu (K562), dòng tế bào ung thư dạ dày (MGC-803), dòng tế bào ung thư buồng trứng (SK-OV-3), dòng tế bào ung thư ruột kết (HT-29), dòng tế bào ung thư gan (HepG2), dòng tế bào ung thư tuyến tụy (Panc-1), dòng tế bào u thần kinh đệm ở người (U251), ung thư phổi (A-549), dòng tế bào ung thư phổi không tế bào nhỏ (NCI-H1299) và dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt (PC-3, Du-145) được xác định bằng phương pháp sau.

Giao thức thử nghiệm:

Sự ức chế của hợp chất đối với sự tăng sinh của nhiều loại tế bào ung thư được xác định theo phương pháp MTT và thu được IC_{50} của nồng độ ức chế một nửa của hợp chất đối với hoạt tính tăng sinh của tế bào.

1) Tế bào ở pha logarit được cấy vào các tấm 96 giếng với tỷ lệ 1×10^5 tế bào/giếng, và nuôi cấy trong điều kiện $37^\circ C$ và 5% CO_2 cho đến khi 90% tế bào được dung hợp. Sau đó, các tế bào được ủ trong 2 giờ trong môi trường DMEM không có huyết thanh, môi trường RPMI-1640, môi trường L-15, môi trường F12K, môi trường MEM hoặc môi trường F-12 hoặc môi trường IMDM để đồng bộ hóa các tế bào (môi trường tương ứng được sử dụng cho mỗi ô).

2) 100 μL dung dịch pha loãng gradient của hợp chất thử nghiệm với các nồng độ khác nhau được thêm vào tấm nuôi cấy và tấm nuôi cấy được ủ trong 72 giờ ở $37^\circ C$ trong tủ ẩm 5% CO_2 .

3) 4 giờ trước khi kết thúc quá trình ủ, dung dịch 20 μL MTT (5 mg/mL) được thêm vào từng giếng. Sau khi ủ, phần nổi phía trên từ mỗi giếng được loại bỏ và 150 μL DMSO được thêm vào mỗi giếng. Dung dịch được dao động trên máy tạo dao động tế bào trong 10 phút. Sau khi các tinh thể được hòa tan hoàn toàn, OD570 được đo bằng đầu đọc tấm vi thể. Tỷ lệ ức chế = (giá trị OD nhóm đối chứng - giá trị OD nhóm thử nghiệm)/giá trị OD của nhóm đối chứng $\times 100\%$.

4) Sau khi thu được dữ liệu, dữ liệu được gán với GraphPad Prism 6 để thu được IC_{50} .

Hợp chất trong ví dụ 31 (I-31) và thuốc ức chế CDK4/6 Palbociclib được bán trên thị trường đã được thử nghiệm về nhiều hoạt tính tăng sinh tế bào ung thư và các giá trị IC_{50} đo được được thể hiện trong Bảng 3. Có thể thấy rằng hợp chất I-31 cho thấy hoạt tính ức chế chống lại sự tăng sinh của 14 tế bào bao gồm ung thư vú ở người (MCF-7), dòng tế bào ung thư vú bộ ba âm tính (MDA-MB-231), dòng tế bào đa u tủy (RPMI8226), dòng tế bào bệnh bạch cầu (K562), dòng tế bào ung thư dạ dày (MGC-803), dòng tế bào ung thư buồng trứng (SK-OV-3), dòng tế bào ung thư ruột kết (HT-29), dòng tế bào ung thư gan (HepG2), dòng tế bào ung thư tuyến tụy (Panc-1), u thần kinh đệm ở người (U251), dòng tế bào ung thư phổi (A-549), dòng tế bào ung thư phổi không tế bào nhỏ (NCI-H1299) và dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt (PC-3, Du-145), và các hoạt tính ức chế chống lại sự tăng sinh của 14 tế bào mạnh hơn đáng kể so với thuốc ức chế CDK4/6 Palbociclib được bán trên thị trường.

Bảng 3. Hoạt tính ức chế IC_{50} của hợp chất (I) chống lại sự tăng sinh của nhiều loại tế bào ung thư

Hợp chất	$IC_{50}(\mu M)$						
	MCF-7	MDA-MB-231	RPMI8226	K-562	MGC-803	SK-OV-3	HT-29
Palbociclib	4,493	4,369	2,314	2,019	4,445	4,008	3,841
Ví dụ 31	1,887	1,746	1,078	0,917	2,025	1,78	1,875
Hợp chất	$IC_{50}(\mu M)$						
	HepG2	NCI-H1299	A-549	Panc-1	U251	Du-145	PC-3
Palbociclib	4,14	4,196	4,226	4,155	4,349	4,569	4,572
Ví dụ 31	1,545	2,131	1,641	1,926	2,149	3,302	1,069

(4) Xác định độc tính cấp của hợp chất

Động vật thử nghiệm: chuột ICR; 18-22g; nửa đực nửa cái; trong tổng số 40.

Đặt liều lượng của các nhóm: (1) Nhóm đối chứng: Chuột được cho uống cùng một lượng nước muối thông thường bằng ống thông, một lần, cho 10 con chuột, nửa đực và nửa cái trong mỗi nhóm; (2) Nhóm 2500 mg/kg: Thuốc được cho 10 con chuột, nửa đực và nửa

cái, uống một lần bằng ống thông. (3) Nhóm 5000 mg/kg: Thuốc được cho 10 con chuột, nửa đực nửa cái, uống một lần bằng ống thông. (4) Nhóm 10000 mg/kg: Thuốc được cho 10 con chuột, nửa đực và nửa cái, một lần.

Bảng 4. Đặt liều lượng của các nhóm

Nhóm	Liều lượng (mg/kg) [Nồng độ công thức (mg/mL)]	Khối lượng liều (mL/kg)	Ghi chú
Nhóm đối chứng	—	40	Quan sát độc tính
2500mg/kg	2500mg/kg 62,5mg/mL	40	Quan sát độc tính
5000mg/kg	5000mg/kg 125mg/mL	40	Quan sát độc tính
10000mg/kg	10000mg/kg 250mg/mL	40	Quan sát độc tính

Môi trường phòng thí nghiệm: nhiệt độ phòng 24 ± 2 °C, độ ẩm tương đối 60~70%. Mục tiêu quan sát: Thuốc thử nghiệm (hợp chất được điều chế trong ví dụ 31) được sử dụng một lần theo liều lượng nêu trong bảng 4, và các triệu chứng nhiễm độc cũng như cái chết của chuột được ghi lại. Những con vật chết đã được mổ xác. Thời gian quan sát là 14 ngày. Kết quả cho thấy không có bất thường nào được tìm thấy trong vòng 12 giờ sau khi dùng thuốc ở tất cả các nhóm. Không có con vật nào chết trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc và không có con vật nào chết sau ngày thứ 14 dùng thuốc. Không có bất thường rõ ràng khác đã được quan sát.

Những thay đổi về trọng lượng cơ thể được minh họa trên Fig.1. Không quan sát thấy tác dụng độc hại đáng kể nào khi 2500mg/kg, 5000mg/kg hoặc 10000mg/kg được sử dụng trong dạ dày so với nhóm đối chứng.

Như được minh họa trên Fig. 2 bằng kết quả nhuộm HE, hợp chất (I-31) được điều chế trong ví dụ 31 cho thấy không có độc tính đáng kể đối với tim, gan, lá lách, phổi, thận và các cơ quan chính khác.

(5) Xác định được động học của hợp chất

Hợp chất được thử nghiệm được cân và cho vào lọ vô trùng, đồng thời thêm 250 μ L DMSO, tiếp theo là 10 μ L axit metansulfonic. Sau khi hòa tan, thêm 4,78 mL dung dịch tiêm glucoza 5%, trộn đều bằng siêu âm và lắc để điều chế dung dịch hợp chất thử nghiệm có nồng độ 2 mg/mL, được sử dụng làm chế phẩm thuốc trong ống thông. Ngoài ra, 0,5 mL dung dịch thử 2 mg/mL được thêm vào 4,5 mL dung dịch tiêm glucoza 5% và lắc đều để điều chế dung dịch thử 0,2 mg/mL, được sử dụng làm chế phẩm tiêm tĩnh mạch.

Sáu con chuột SD được chia thành hai nhóm. Một nhóm được tiêm qua tĩnh mạch đuôi (1mg/kg) và loại còn lại được tiêm qua ống thông (10 mg/kg) với ví dụ 31. các mẫu máu khoảng 0,25mL được lấy từ đám rối tĩnh mạch hốc mắt sau, trong nhóm tiêm tĩnh mạch 2 phút, 5 phút, 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ và 12 giờ sau khi dùng thuốc, và trong nhóm dùng ống thông 5 phút, 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ và 24 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ của ví dụ 31 trong các mẫu huyết tương từ chuột SD được xác định bằng LC-MS/MS và các thông số dược động học được tính toán bằng phần mềm WinNolin và kết quả được thể hiện trong bảng 5.

Kết quả cho thấy hợp chất (I-31) trong ví dụ 31 của sáng chế có chuyển hóa tốt ở chuột, hấp thu và tiếp xúc tốt và sinh khả dụng cao.

Bảng 5. Bản ghi thông số dược động học

Ví dụ	Đường truyền thuốc	t _{1/2} (giờ)	T _{max} (giờ)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (giờ*ng/mL)	Cl (mL/giờ/kg)	F (%)
31	iv	2,99	0,033	974,0	1503	668,8	55,78
	po	5,08	4,00	674,3	8384	1198	

(6) Xác định hoạt tính kháng ung thư phổi của hợp chất

Thuốc là hợp chất (I-31) được điều chế trong ví dụ 31 với thuốc ức chế CDK4/6 Palbociclib được bán trên thị trường. Dòng tế bào, dòng tế bào ung thư phổi không tế bào nhỏ A-549 ở người, được nuôi cấy trong môi trường RPMI-1640 chứa 10% huyết thanh bào thai bò. Các động vật thử nghiệm là chuột trụi lông BALB/c cấp SPF; con đực; năm cho mỗi nhóm. Đặt liều lượng thuốc được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6. Đặt liều lượng thuốc

Nhóm	Thuốc thử	Liều lượng (mg/kg)	Khối lượng liều (mL/20 g trọng lượng cơ thể)	Đường truyền thuốc	Thời gian quan sát (ngày)
Nhóm mẫu	Nước muối sinh lý	—	0,2	tiêm dạ dày	21
Nhóm dùng ví dụ 31 liều thấp	Ví dụ 31	150	0,2	tiêm dạ dày	21
Nhóm dùng ví dụ 31 liều cao	Ví dụ 31	300	0,2	tiêm dạ dày	21
Nhóm đối chứng dương tính thuốc	Palbociclib	150	0,2	tiêm dạ dày	21

Phương pháp bào chế thuốc:

Ví dụ 31 (150 mg/kg): Cân 30 mg bột hợp chất cần thử nghiệm, hòa tan trong 2 mL nước muối sinh lý, được bào chế dưới dạng thuốc 15 mg/mL và được dùng bằng đường uống bằng ống thông với khối lượng 0,2 mL/20 g.

Ví dụ 31 (300 mg/kg): Cân 60 mg bột hợp chất cần thử nghiệm, hòa tan trong 2 mL nước muối sinh lý, được bào chế dưới dạng thuốc 30 mg/mL và được dùng bằng đường uống bằng ống thông với khối lượng 0,2 mL/20 g.

Palbociclib (150 mg/kg): Cân 30 mg bột hợp chất cần thử nghiệm, hòa tan trong 2 mL nước muối sinh lý và điều chế thành thuốc 15 mg/mL để dùng qua đường uống bằng ống thông với khối lượng 0,2 mL/20 g.

Phương pháp thí nghiệm: Một mẫu hình chuột trụi lông cây tế bào ngoại ghép ung thư phổi ở người được tạo bằng cách cấy dòng tế bào ung thư phổi người A549 dưới da nách của chuột trụi lông. Các tế bào A549 ở pha logarit được cấy dưới da ở nách phải của 30 con chuột trụi lông trong điều kiện vô trùng và lượng tế bào được cấy là 5×10^6 tế bào/con chuột. Đường kính của tế bào ngoại ghép được đo bằng thước cặp vernier. Khi khối u phát triển đến khoảng 80 mm³, 20 con chuột trụi lông mang khối u trong tình trạng tăng trưởng tốt và có kích thước khối u đồng đều được chọn và chia ngẫu nhiên thành bốn nhóm, mỗi

nhóm năm con, tức là nhóm mẫu, nhóm sử dụng ví dụ 31 liều thấp (150 mg/kg), nhóm sử dụng ví dụ 31 liều cao (300 mg/kg) và nhóm dương tính với thuốc Palbociclib (150 mg/kg). Thuốc Thử nghiệm ví dụ 31 và Palbociclib được tiêm vào dạ dày cho nhóm liều thấp và liều cao và nhóm dương tính với thuốc, 2 ngày một lần. Nhóm mẫu được tiêm dạ dày với khối lượng bằng nhau của đối chứng phương tiện. Tác dụng chống khối u của chất thử nghiệm được quan sát động bằng cách đo đường kính khối u. Đường kính khối u được đo cách ngày và chuột trụi lông được cân trong khi đo đường kính khối u. Những con chuột bị giết vào ngày thứ 22 và các mảnh khối u được loại bỏ bằng phẫu thuật được ổn định bằng 10% formaldehyd và được bảo quản trong nơ lỏng để sử dụng sau này.

Kết quả thử nghiệm cho thấy rằng so với nhóm mẫu, tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối T/C(%) của nhóm sử dụng ví dụ 31 liều thấp (150 mg/kg) và nhóm sử dụng ví dụ 31 liều cao (300 mg/kg) lần lượt là 44,8% và 35,9% và tỷ lệ ức chế sự phát triển khối u lần lượt là 55,2% và 64,1%. Khi dương tính với thuốc Palbociclib được cho bằng ống thông với liều 150 mg/kg, tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối T/C(%) và tỷ lệ ức chế khối u lần lượt là 39,6% và 60,4%.

Do đó, thuốc thử nghiệm được điều chế trong ví dụ 31 có tác dụng ức chế đáng kể đối với sự phát triển của tế bào ngoại ghép của bệnh ung thư phổi ở người A549 ở chuột trụi lông, và tác dụng này tốt hơn so với tác dụng của đối chứng dương tính thuốc Palbociclib.

(7) Xác định hoạt tính gây ung thư tuyến tiền liệt (PC3) của hợp chất

Thuốc là hợp chất (I-31) được điều chế trong ví dụ 31 với thuốc ức chế CDK4/6 Palbociclib được bán trên thị trường. Chủng tế bào là tế bào PC-3 ung thư tuyến tiền liệt ở người. Các động vật thử nghiệm là chuột trụi lông BALB/c cấp SPF; con đực; Tám cho mỗi nhóm. Dặt liều lượng thuốc được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7. Dặt liều lượng thuốc

Nhóm	Thuốc thử	Liều lượng (mg/kg)	Khối lượng liều (mL/20 g trọng lượng cơ thể)	Đường truyền thuốc	Thời gian quan sát (ngày)
------	-----------	--------------------	--	--------------------	---------------------------

Nhóm mẫu	Nước muối sinh lý	—	0,2	tiêm dạ dày	28
Nhóm dùng ví dụ 31 liều thấp	Ví dụ 31	100	0,2	tiêm dạ dày	28
Nhóm dùng ví dụ 31 liều cao	Ví dụ 31	200	0,2	tiêm dạ dày	28
Nhóm đối chứng dương tính thuốc	Palbociclib	100	0,2	tiêm dạ dày	28

Phương pháp bào chế thuốc:

Ví dụ 31 (100 mg/kg): Cân 20 mg bột hợp chất cần thử nghiệm, hòa tan trong 2 mL nước muối sinh lý, được bào chế dưới dạng thuốc 10 mg/mL và được dùng bằng đường uống bằng ống thông với khối lượng 0,2 mL/ 20 g.

Ví dụ 31 (200 mg/kg): Cân 40 mg bột hợp chất cần thử nghiệm, hòa tan trong 2 mL nước muối sinh lý, được bào chế dưới dạng thuốc 20 mg/mL và dùng đường uống bằng ống thông với khối lượng 0,2 mL/ 20 g.

Palbociclib (100 mg/kg): Cân 20 mg bột hợp chất cần thử nghiệm, hòa tan trong 2 mL nước muối sinh lý và điều chế thành thuốc 10 mg/mL để dùng đường uống bằng ống thông bằng ống thông với khối lượng 0,2 mL/20 g.

Phương pháp thử nghiệm: Một mẫu ghép tế bào ung thư tuyến tiền liệt ở người được tạo bằng cách cấy tế bào ung thư tuyến tiền liệt ở người PC-3 dưới da nách của chuột trụ lông. Các tế bào PC-3 ở pha logarit được cấy dưới da ở nách phải của 40 con chuột trụ lông trong điều kiện vô trùng và lượng tế bào được cấy là 5×10^6 tế bào/con chuột. Đường kính của tế bào ngoại ghép được đo bằng thước cặp vernier. Khi khối u phát triển đến khoảng 90 mm³, 32 con chuột trụ lông mang khối u trong tình trạng tăng trưởng tốt và kích thước khối u đồng đều được chọn và chia ngẫu nhiên thành bốn nhóm, tám con cho mỗi nhóm, tức là nhóm mẫu, nhóm dùng ví dụ 31 liều thấp (100 mg/kg), nhóm sử dụng ví dụ 31 liều cao (200 mg/kg) và nhóm dương tính thuốc Palbociclib (100 mg/kg). Thuốc Thử nghiệm của ví dụ 31 và Palbociclib được tiêm vào dạ dày cho nhóm liều thấp và liều cao và nhóm dương tính với thuốc, mỗi ngày một lần. Nhóm mẫu được tiêm dạ dày với khối

lượng phương tiện đối chứng bằng nhau. Tác dụng chống khối u của chất thử nghiệm được quan sát động bằng cách đo đường kính khối u. Đường kính khối u được đo cách ngày và chuột trụi lông được cân trong khi đo đường kính khối u. Những con chuột bị giết vào ngày thứ 29 và các mảnh khối u được loại bỏ bằng phẫu thuật đã được ổn định bằng 10% formaldehyd và được bảo quản trong nitơ lỏng để sử dụng sau này.

Kết quả thử nghiệm cho thấy rằng so với nhóm mẫu, tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối T/C(%) của nhóm sử dụng ví dụ 31 liều thấp (100 mg/kg) và nhóm sử dụng ví dụ 31 liều cao (200 mg/kg) lần lượt là 35,7% và 23,4% và tỷ lệ ức chế sự phát triển khối u lần lượt là 64,3% và 76,6%. Khi nhóm dương tính với thuốc Palbociclib được truyền thuốc bằng ống thông với liều 100 mg/kg, tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối T/C(%) và tỷ lệ ức chế khối u lần lượt là 35,5% và 64,5%.

Do đó, thuốc thử nghiệm được điều chế trong ví dụ 31 có tác dụng ức chế đáng kể đối với sự phát triển của tế bào ngoại ghép ung thư tuyến tiền liệt ở người PC3 ở chuột trụi lông, và tác dụng này tốt hơn so với tác dụng của đối chứng dương tính thuốc Palbociclib.

(8) Xác định hoạt tính ung thư tuyến tiền liệt (Du-145) của hợp chất

Các loại thuốc này là hợp chất (I-31) được điều chế trong ví dụ 31, thuốc ức chế CDK4/6 Palbociclib được bán trên thị trường và thuốc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt ưu tiên một Enzalutamide. Chúng tế bào là tế bào ung thư tuyến tiền liệt Du-145 ở người. Các động vật thử nghiệm là chuột trụi lông BALB/c cấp SPF; con đực; mười cho mỗi con nhóm. Đặt liều lượng thuốc được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8. Đặt liều lượng thuốc

Nhóm	Thuốc thử	Liều lượng (mg/kg)	Khối lượng liều (mL/20 g trọng lượng cơ thể)	Đường truyền thuốc	Thời gian quan sát (ngày)
Nhóm mẫu	Nước muối sinh lý	—	0,2	tiêm dạ dày	49
Nhóm dùng ví dụ 31 liều thấp	Ví dụ 31	100	0,2	tiêm dạ dày	49

Nhóm dùng ví dụ 31 liều cao	Ví dụ 31	200	0,2	tiêm dạ dày	49
Nhóm đối chứng dương tính thuốc 1	Palbociclib	100	0,2	tiêm dạ dày	49
Nhóm đối chứng dương tính thuốc 2	Enzalutamide	100	0,2	tiêm dạ dày	49

Phương pháp bào chế thuốc:

Ví dụ 31 (100 mg/kg): Cân 20 mg bột hợp chất cần thử nghiệm, hòa tan trong 2 mL nước muối sinh lý, được bào chế dưới dạng thuốc 10 mg/mL và được dùng bằng đường uống bằng ống thông với khối lượng 0,2 mL/20 g.

Ví dụ 31 (200 mg/kg): Cân 40 mg bột hợp chất cần thử nghiệm, hòa tan trong 2 mL nước muối sinh lý, được bào chế dưới dạng thuốc 20 mg/mL và dùng đường uống bằng ống thông với khối lượng 0,2 mL/20 g.

Enzalutamide (100 mg/kg): Cân 20 mg bột hợp chất cần thử nghiệm, hòa tan trong 2 mL nước muối sinh lý và điều chế thành thuốc 10 mg/mL để dùng đường uống bằng ống thông với khối lượng 0,2 mL/20 g.

Phương pháp thử nghiệm: Một mẫu chuột trại lông của tế bào ngoại ghép ung thư tuyến tiền liệt ở người được tạo bằng cách cấy tế bào ung thư tuyến tiền liệt ở người Du-145 dưới da nách của chuột trại lông. Các tế bào Du-145 ở pha logarit được cấy dưới da ở nách phải của 60 con chuột trại lông trong điều kiện vô trùng và lượng tế bào được cấy là 5×10^6 tế bào/con chuột. Đường kính của tế bào ngoại ghép được đo bằng thước cặp vernier. Khi khối u phát triển đến khoảng 90 mm³, 50 con chuột trại lông mang khối u trong tình trạng tăng trưởng tốt và kích thước khối u đồng đều được chọn và chia ngẫu nhiên thành 5 nhóm, 10 con cho mỗi nhóm, tức là nhóm mẫu, nhóm sử dụng ví dụ 31 liều thấp (100 mg/kg), nhóm sử dụng ví dụ 31 liều cao (200 mg/kg), nhóm dương tính với thuốc Palbociclib (100 mg/kg) và nhóm dương tính với thuốc Enzalutamide (100 mg/kg). Thuốc thử nghiệm của ví dụ 31, Palbociclib và Enzalutamide được sử dụng trong dạ dày cho nhóm liều thấp và liều cao và nhóm dương tính với thuốc, mỗi ngày một lần. Nhóm mẫu được tiêm dạ dày với khối lượng phương tiện đối chứng bằng nhau. Tác dụng chống khối u của

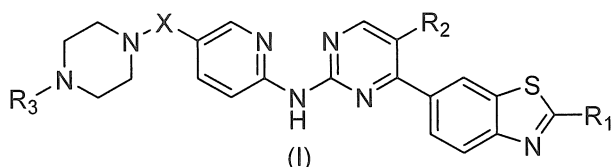
chất thử nghiệm được quan sát động bằng cách đo đường kính khối u. Đường kính khối u được đo cách ngày và chuột trụi lông được cân trong khi đo đường kính khối u. Vào ngày thứ 35, những con chuột của nhóm đối chứng bị giết và các mảnh khối u sau khi phẫu thuật cắt bỏ được ổn định bằng 10% formaldehyd và được bảo quản trong nitơ lỏng để sử dụng sau này. Những con chuột còn lại bị giết vào ngày thứ 49 và các mảnh khối u sau khi phẫu thuật cắt bỏ được ổn định bằng 10% formaldehyd và được bảo quản trong nitơ lỏng để sử dụng sau này.

Kết quả thí nghiệm được minh họa trên Fig.3: nhóm thuốc thử nghiệm dùng ví dụ 31 liều thấp (100 mg/kg) cho thấy khả năng ức chế sự phát triển khối u tốt hơn so với nhóm dương tính với thuốc Palbociclib (100 mg/kg); nhóm dùng ví dụ 31 liều thấp (100 mg/kg) và dương tính với thuốc Enzalutamide (100 mg/kg) có tác dụng ức chế sự phát triển khối u tương tự nhau. Nhóm dùng ví dụ 31 liều cao (200 mg/kg) ức chế đáng kể sự phát triển của khối u, tốt hơn so với nhóm dương tính với thuốc Palbociclib (100 mg/kg) và nhóm dương tính với thuốc Enzalutamide (100 mg/kg), đồng thời bắt đầu giảm thể tích khối u trên ngày 31.

Do đó, thuốc thử nghiệm được điều chế trong ví dụ 31 có tác dụng ức chế đáng kể sự phát triển của tế bào ngoại lai của chuột trụi lông bị ung thư tuyến tiền liệt ở người Du-145, và tác dụng này tốt hơn so với thuốc đối chứng dương tính chất ức chế CDK4/6 Palbociclib và thuốc điều trị ung thư tuyến tiền liệt ưu tiên một Enzalutamide.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó, có đặc trưng là:



trong đó,

X là C(O) hoặc (CH₂)_n; n là 0 hoặc 1;

R₁ là hydro, nhóm C₁-C₈ alkyl hoặc -NR₄R₅, trong đó, R₄, R₅ được chọn từ hydro, nhóm C₁-C₈ alkyl hoặc C₃-C₈ xicloalkyl;

R₂ là F;

R₃ là hydro hoặc nhóm C₁-C₈ alkyl.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, có đặc trưng là:

X nêu trên là C(O) hoặc (CH₂)_n; n là 0 hoặc 1;

R₁ nêu trên được chọn từ hydro, nhóm alkyl C₁-C₃ hoặc -NR₄R₅, trong đó, R₄, R₅ được chọn từ hydro, nhóm C₁-C₃ alkyl, xiclopentan hoặc xiclohexan;

R₂ là F;

R₃ là hydro hoặc nhóm C₁-C₄ alkyl.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, có đặc trưng là:

X nêu trên là C(O) hoặc (CH₂)_n; n là 0 hoặc 1;

R₁ nêu trên được chọn từ hydro, nhóm C₁-C₃ alkyl hoặc -NR₄R₅, trong đó, R₄, R₅ được chọn từ hydro, nhóm metyl, nhóm etyl, xiclopentan hoặc xiclohexan;

R₂ là F;

R₃ là hydro hoặc nhóm C₁-C₄ alkyl.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, có đặc trưng là:

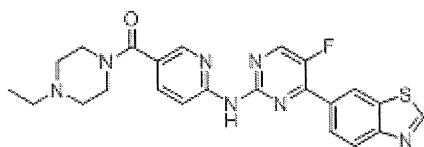
X nêu trên được chọn từ $(\text{CH}_2)_n$ hoặc $\text{C}(\text{O})$, n bằng 0 hoặc 1;

R_1 nêu trên được chọn từ hydro, nhóm methyl hoặc $-\text{NR}_4\text{R}_5$, trong đó, R_4 được chọn từ nhóm gồm hydro, nhóm methyl, nhóm ethyl, R_5 được chọn từ hydro, nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc xiclopentan;

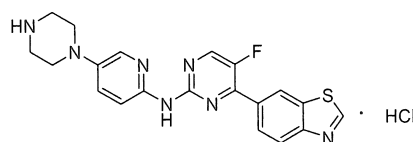
R_2 nêu trên là F;

R_3 nêu trên được chọn từ hydro, nhóm ethyl, nhóm isopropyl.

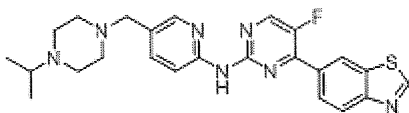
5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, có đặc trưng là: hợp chất nêu trên là hợp chất bất kỳ được chọn từ các hợp chất sau:



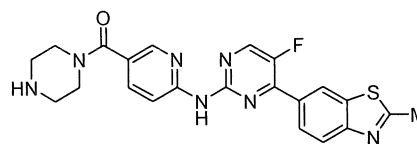
I-1



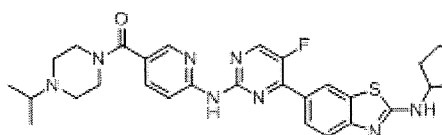
I-8



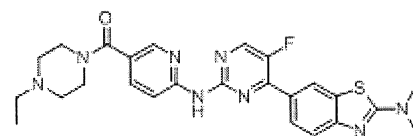
I-11



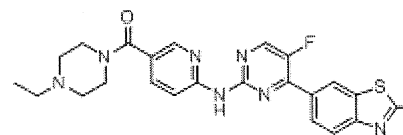
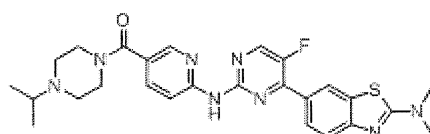
I-17

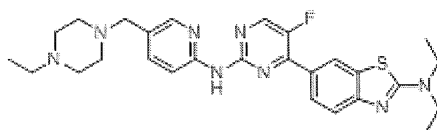
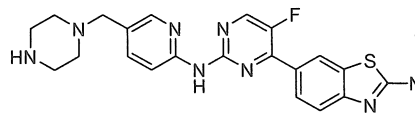
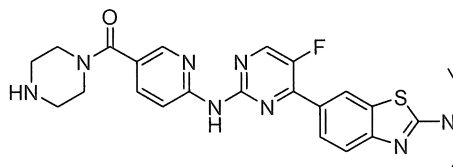
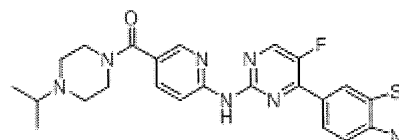


I-29

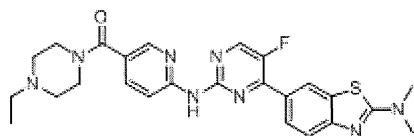
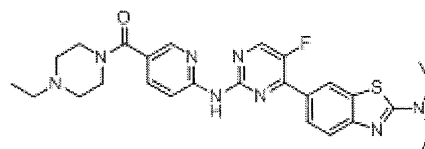
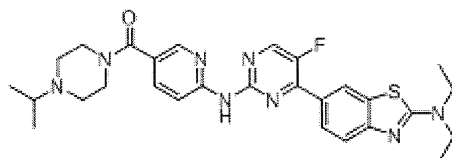


I-31



I-39**I-42****I-43****I-45****I-47****I-51**

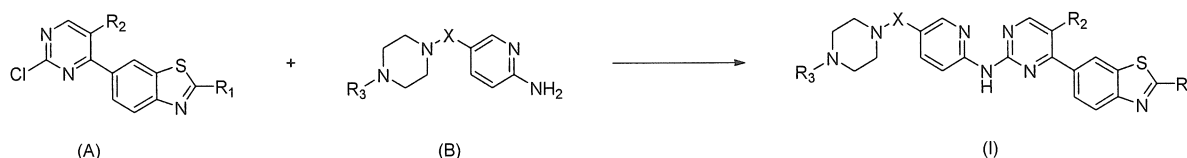
6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, có đặc trưng là: hợp chất nêu trên là hợp chất bất kỳ được chọn từ các hợp chất sau:

**I-31****I-42****I-51**

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, có đặc trưng là: muối được dụng nêu trên là muối cộng axit của hợp chất có công thức chung (I), trong đó axit tạo thành muối bao gồm axit vô cơ và axit hữu cơ, axit vô cơ này bao gồm axit hydrocloric, axit sulfuric, axit photphoric và axit metansulfonic, axit hữu cơ bao gồm axit axetic, axit tricloaxetic, axit propionic, axit butyric, axit maleic, axit p-toluensulfonic, axit malic, axit

malonic, axit xinnamic, axit xitric, axit fumaric, axit camphoric, axit digluconic, axit aspartic và axit tartaric.

8. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1, có đặc trưng là: điều chế hợp chất (I) từ hợp chất (A) và hợp chất (B) thông qua phản ứng ghép đôi dưới tác dụng của chất xúc tác palladi:



trong đó,

X là C(O) hoặc (CH₂)_n; n là 0 hoặc 1;

R₁ là hydro, nhóm C₁-C₈ alkyl, -NR₄R₅, trong đó, R₄, R₅ được chọn từ hydro, nhóm C₁-C₈ alkyl hoặc nhóm C₃-C₈ xycloalkyl;

R₂ là F;

R₃ là hydro, nhóm C₁-C₈ alkyl.

9. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, và chất mang dược dụng được chấp nhận.

10. Thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư hoặc bệnh liên quan đến khối u, trong đó ung thư hoặc bệnh liên quan đến khối u bao gồm ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, đa u tủy, bệnh bạch cầu, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư ruột kết, ung thư gan, ung thư tuyến tụy và u thần kinh đệm ở người, trong đó thuốc chứa hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, và chất mang dược dụng được chấp nhận.

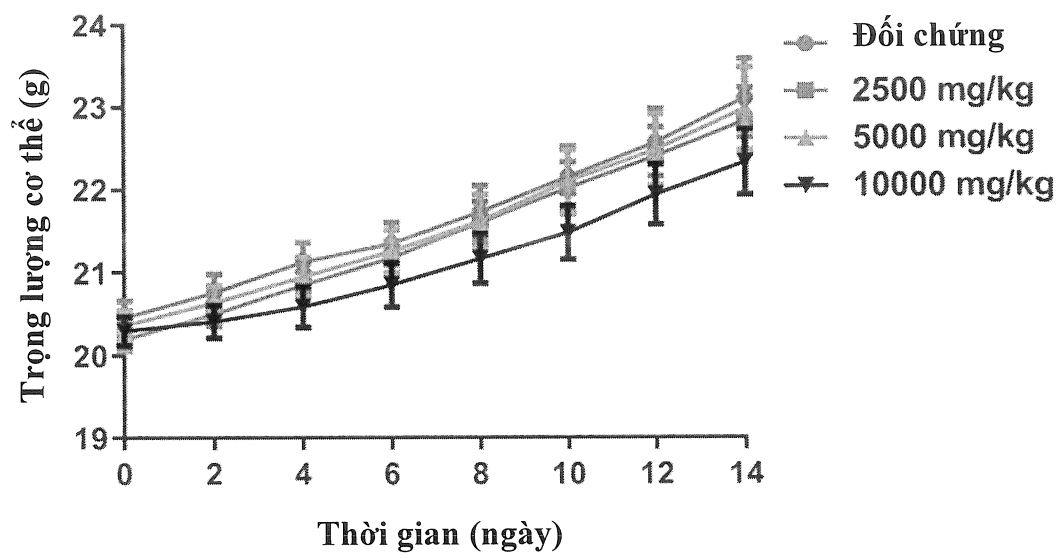
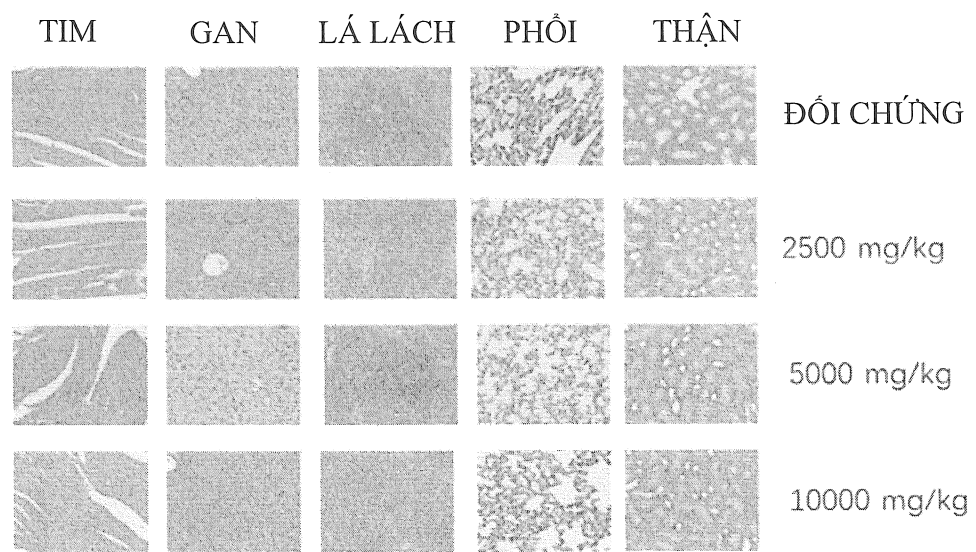


Fig.1

**Fig.2**

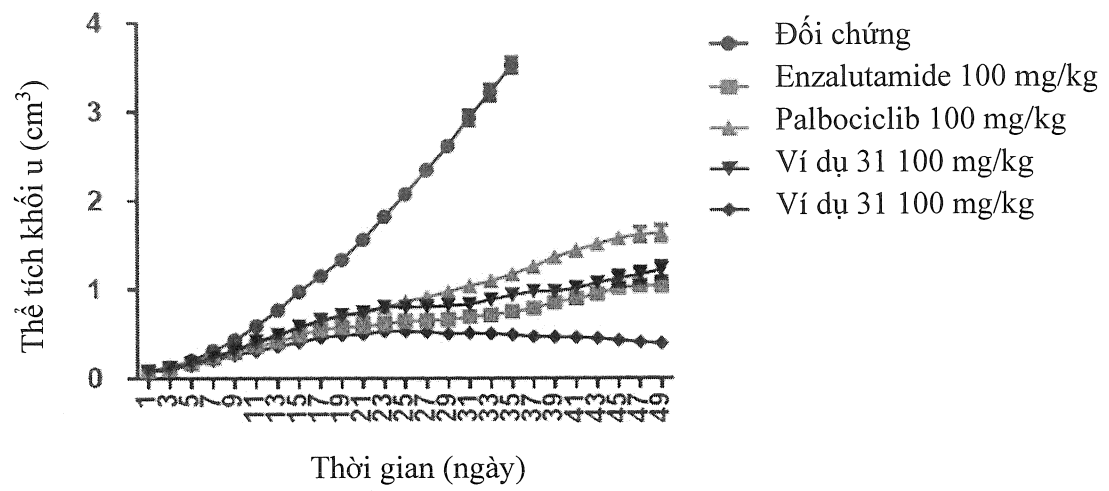


Fig.3