



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0021590

(51)⁷ **C07D 239/48, 405/12, 413/12, A61K**
31/505, A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2016-01377

(22) 16.10.2014

(86) PCT/US2014/060857 16.10.2014

(87) WO2015/057938 23.04.2015

(30) 61/892,881 18.10.2013 US

(45) 26.08.2019 377

(43) 25.10.2016 343

(73) EISAI R & D MANAGEMENT CO., LTD. (JP)

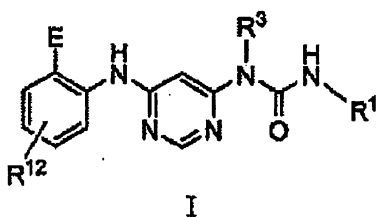
6-10, Koishikawa 4-Chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan

(72) REYNOLDS, Dominic (GB), HAO, Ming-Hong (US), WANG, John (US),
PRAJAPATI, Sudeep (NP), SATOH, Takashi (US), SELVARAJ, Anand (IN)

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **HỢP CHẤT PYRIMIDIN CÓ TÁC DỤNG ỨNG CHẾ THỤ THỂ YẾU TỐ SINH
TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI (FGFR) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hữu ích làm chất ức chế FGFR4,
cũng như được dùng để điều trị caxinom tế bào gan.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa học. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các hợp chất hóa học là các chất ức chế có công thức I và hướng đích FGFR4. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất này được dùng để điều trị caxinom tế bào gan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (Fibroblast growth factor - FGF) là một họ gồm nhiều hơn 20 protein có liên quan về mặt cấu trúc có hoạt tính sinh học khác nhau. Các thụ thể chính của chúng, thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGFR1, FGFR2, FGFR3 và FGFR4), là một họ của thụ thể tyrosin kinaza liên kết với FGF và có liên quan đến các quy trình tăng sinh và biệt hóa tế bào. Sự giảm điều hòa các mạng lưới truyền tín hiệu FGFR liên quan đến nhiều tình trạng sinh lý bệnh, bao gồm nhiều loại bệnh ung thư ở người.

"Thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 4" hoặc "FGFR4" được biết có tác dụng điều hòa sự tăng sinh và chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình và được biểu hiện hoặc được biểu hiện ở mức cao trong nhiều bệnh ung thư. *Xem, ví dụ, Dieci et al. 2013, Cancer Discovery, 0F1-0F16.* Các nghiên cứu đã cho thấy rằng sự biểu hiện của FGFR4 là dấu hiệu cho thấy kiểu hình bệnh ung thư đã xâm nhập ở mức lớn hơn, và bất hoạt hoặc làm giảm mức biểu hiện của FGFR4 thích hợp để làm giảm sự tăng sinh và thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình. *Xem, ví dụ, Wesche et al. 2011, Biochem J 437:199-213.*

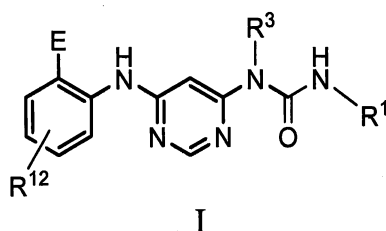
Ví dụ, sự biểu hiện hoặc biểu hiện quá mức của FGFR4 có liên quan đến sự tấn công của bệnh ung thư trong bệnh ung thư dạ dày (Ye et al. 2011, Cancer, 5304-5313), bệnh ung thư tuyến tiền liệt (Xu et al. 2011, BMC Cancer, 11;84), sacôm như sacôm cơ vân (Taylor VI et al. 2009, J Clin Invest, 119(11):3395-3407), bệnh ung thư da như u hắc sắc tố (Streit et al. 2006, British J Cancer, 94:1879-1886), bệnh ung thư gan như ung thư đường mật (Sia et al. 2013, Gastroenterology 144:829-840) và caxinom tế bào gan (French et al. 2012, PLoS ONE 7(5): e367313; Miura et al. 2012, BMC Cancer 12:56; Chiang et al. 2008,

Cancer Res 68(16):6779-6788; Sawey et al. 2011, Cancer Cell 19:347-358), bệnh ung thư tuyến tụy như tuyến tụy trong biểu mô tạo u và ung thư tuyến ống tụy (Motoda et al. 2011, Int'l J Oncol 38:133-143), bệnh ung thư phổi như bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (Fawdar et al. 2013, PNAS 110(30):12426-12431), bệnh ung thư đại trực tràng (Pelaez-Garcia et al. 2013, PLoS ONE 8(5): e63695; Barderas et al. 2012, J Proteomics 75:4647-4655), và bệnh ung thư buồng trứng (Zaid et al. 2013, Clin Cancer Res 19:809-820).

Việc phát triển lâm sàng một số chất ức chế FGFR khẳng định tính hữu dụng của chúng dưới dạng các chất chống ung thư. Dieci et al. 2013, Cancer Discovery, 0F1-0F16. Tuy nhiên, các chất mới này được phải hữu ích để hướng đích FGFR, và cụ thể là FGFR4.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

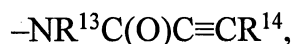
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó:

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, $NR^{10}R^{11}C_{1-6}$ alkyl, R^{10} heterocyclyl C_{1-6} alkyl, R^{10} aryl C_{1-6} alkyl, và R^{10} heteroaryl C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: hydro và C_{1-6} alkyl;

E được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro và metyl, và mỗi R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, metyl, flo và clo;

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl,

R^5R^6 heteroxyclyl, $-C(O)heteroxyclylR^5R^6$, $R^5R^6heteroxyclylC_{1-6}alkyl$, NR^5R^6 , $NR^5R^6C_{1-6}alkyl$, $-C(O)NR^5R^6$, và $NR^5R^6C_{1-6}alkoxy$, trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}alkyl$, hydroxy $C_{1-6}alkyl$, amino $C_{1-6}alkyl$, $-C(O)C_{1-6}alkyl$ và $C_{1-6}alkylsulfonyl$; và

R^1 là phenyl, trong đó phenyl nêu trên được thế 2, 3, hoặc 4 lần với halo hoặc $C_{1-6}alkoxy$ độc lập được chọn,

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, R^3 là $C_{1-6}alkyl$.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, metoxyetyl, 4-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 2-pyridylmetyl, benzyl, N,N-dimethylaminopropyl, 3-metylisoxazol-5-yl-metyl, và 4-metylpiperazin-1-yl-propyl.

Theo một số phương án, E là $-NR^{13}C(O)CH=CHR^{15}$ hoặc $-NR^{13}C(O)CF=CH_2$, trong đó R^{13} và R^{15} là như được xác định ở trên. Theo một số phương án, E là $-NHC(O)CH=CH_2$.

Theo một số phương án, R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, flo, clo, metyl, metoxy, N,N-dimethylaminoetyl, piperazin-1-yl, 4-etylpiperazin-1-yl, 4-etylpiperazin-1-yl-metyl, 1-metylpiperidin-4-yl, 1-etylpiperidin-4-yl, N,N-dimethylaminometyl, N,N-dimethylaminopropyl, piperidin-4-yl, morpholino, 3,5-dimetylpiperazin-1-yl, 4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl, N,N-dimethylaminoetoxy, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl, hydroxyetoxy, metoxyetoxy, hydroxymetyl, metoxymetyl, 2-metoxypopyl, 2-hydroxypopyl, 2-aminopopyl, 4-metylpiperazin-1-yl-cacbonyl, 4-etylpiperazin-1-yl-cacbonyl, 4-[2-propyl]piperazin-1-yl, 4-axetylpiperazin-1-yl, N-metyl-N-hydroxyetyl-amino, N,N-dimetylamido, và 4-(2-aminoetyl)piperazin-1-yl.

Theo một số phương án, R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, $C_{1-6}alkyl$, hydroxy $C_{1-6}alkyl$, $R^5R^6heteroxyclyl$, $R^5R^6heteroxyclylC_{1-6}alkyl$, $-C(O)NR^5R^6$, $NR^5R^6C_{1-6}alkyl$, $NR^5R^6C_{1-6}alkoxy$, $C_{1-6}alkoxy$, và $C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl$, trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, $C_{1-6}alkyl$, hydroxy $C_{1-6}alkyl$,

–C(O)C₁₋₆alkyl và C₁₋₆alkylsulfonyl.

Theo một số phương án, R¹² là R⁵R⁶heteroxyclyl, trong đó R⁵ và R⁶ là như được xác định ở trên.

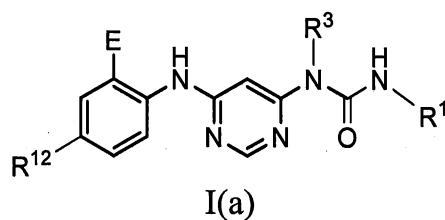
Theo một số phương án, R⁵R⁶heteroxyclyl là R⁵R⁶piperazinyl, trong đó R⁵ và R⁶ là như được xác định ở trên.

Theo một số phương án, R¹² là 4-ethylpiperazin-1-yl.

Theo một số phương án, R¹² không phải là hydro.

Theo một số phương án, R¹ là 2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức I(a):



trong đó R³, E, R¹² và R¹ là như được xác định ở trên,

hoặc muối được dụng của chúng.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối như được mô tả ở đây và chất mang được dụng. Theo một số phương án, chế phẩm được bào chế để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất như được mô tả ở đây được dùng để điều trị caxinom tế bào gan ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng nêu trên sử dụng một lượng cho hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất hoặc muối hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, caxinom tế bào gan có trạng thái FGFR4 và/hoặc FGF19 bị biến đổi (ví dụ, sự biểu hiện tăng của FGFR4 và/hoặc FGF19).

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất như được mô tả ở đây được dùng để điều trị caxinom tế bào gan ở đối tượng cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm các bước: phát hiện trạng thái FGFR4 và/hoặc FGF19 bị biến đổi (ví dụ, sự biểu hiện tăng của FGFR4 và/hoặc FGF19) trong mẫu sinh học chứa các tế bào của caxinom tế bào gan nêu trên, và nếu caxinom tế bào gan nêu trên có trạng

thái FGFR4 và/hoặc FGF19 bị biến đổi nêu trên, thì cho đối tượng nêu trên sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây ở lượng cho hiệu quả điều trị bệnh.

Mục đích khác của sáng chế là hợp chất hoặc muối hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây được dùng để điều trị caxinom tế bào gan.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện các kết quả của thử nghiệm tính hiệu quả *in vivo* trong mô hình caxinom tế bào gan sử dụng các tế bào HUH7. Hợp chất 108 (25 mg/kg hoặc 37,5 mg/kg) hoặc đối chứng chất dẫn thuốc được sử dụng thông qua việc tiêm trong màng bụng, và thể tích khối u được đo hai lần một tuần trong khoảng thời gian 15 ngày.

FIG. 2 thể hiện các kết quả của thử nghiệm tính hiệu quả *in vivo* trong mô hình caxinom tế bào gan sử dụng các tế bào HEP3B. Hợp chất 108 (12,5 mg/kg, 25 mg/kg hoặc 37,5 mg/kg) hoặc đối chứng chất dẫn thuốc được sử dụng thông qua việc tiêm trong màng bụng, và thể tích khối u được đo hai lần một tuần trong khoảng thời gian 15 ngày.

FIG. 3 thể hiện các kết quả của thử nghiệm tính hiệu quả *in vivo* trong mô hình caxinom tế bào gan sử dụng các tế bào JHH7. Hợp chất 108 (12,5 mg/kg, 25 mg/kg hoặc 37,5 mg/kg) hoặc đối chứng chất dẫn thuốc được sử dụng thông qua việc tiêm trong màng bụng, và thể tích khối u được đo hai lần một tuần trong khoảng thời gian 15 ngày.

FIG. 4 thể hiện các kết quả của thử nghiệm tính hiệu quả *in vivo* so sánh trong mô hình caxinom tế bào gan sử dụng các tế bào HEP3B. Hợp chất 108 (25 mg/kg, 37,5 mg/kg hoặc 50 mg/kg) được sử dụng hai lần một ngày thông qua việc tiêm trong màng bụng, hoặc BGJ398 (30 mg/kg hoặc 60 mg/kg) được dùng qua đường miệng hai lần một ngày.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất hữu ích làm chất ức chế FGFR4. Theo một số

phương án, các hợp chất là các chất ức chế FGFR4 chọn lọc trong đó chúng có ái lực liên kết lớn hơn và/hoặc hiệu quả ức chế của FGFR4 được so sánh với hiệu quả ức chế của FGFR1 và/hoặc FGFR2 và/hoặc FGFR3 (ví dụ, lớn hơn 10 lần, 100 lần, hoặc 1000 lần hoặc hơn thế nữa).

A. Định nghĩa

Hợp chất hữu ích làm hoạt chất phù hợp với sáng chế bao gồm các hợp chất thường được mô tả ở phần trên và phần dưới đây, và được minh họa thêm bằng các phương án, các phương án phụ, và các hình thái được bộc lộ ở đây. Như được sử dụng trong bản mô tả, các định nghĩa dưới đây sẽ được áp dụng trừ khi có quy định khác.

Như được mô tả ở đây, các hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế, như các phần tử thế thường được minh họa ở đây, hoặc như được minh họa bằng các nhóm, nhóm phụ, và các dạng cụ thể theo sáng chế. Nói chung, thuật ngữ "được thay thế" dùng để chỉ sự thay thế hydro trong cấu trúc đã biết bằng phần tử thế cụ thể. Trừ khi có quy định khác, nhóm được thay thế có thể có một phần tử thế tại mỗi vị trí có thể thay thế của nhóm, và khi nhiều hơn một vị trí trong cấu trúc đã biết bất kỳ có thể được thay thế bằng nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ nhóm cụ thể, phần tử thế có thể giống hoặc khác tại từng vị trí. Hỗn hợp của các phần tử thế được hình dung bởi sáng chế tốt hơn nếu là các hỗn hợp mà dẫn đến sự tạo thành các hợp chất ổn định. "Ổn định" như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ hợp chất có thể thực hiện được về phương diện hóa học là hợp chất về cơ bản không được biến đổi khi được giữ ở nhiệt độ bằng 40°C hoặc nhỏ hơn, khi không có hơi ẩm hoặc các điều kiện phản ứng hóa học khác, trong thời gian ít nhất một tuần.

Như được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, như được sử dụng trong bản mô tả "H" là hydro, "C" là cacbon, "N" là nitơ, "S" là lưu huỳnh, và "O" là oxy.

"Alkyl" hoặc "nhóm alkyl," như được sử dụng trong bản mô tả, có nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng (tức là, không phân nhánh), hoặc mạch nhánh mà no

hoàn toàn. Theo một số phương án, alkyl có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhất định, các nhóm alkyl chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon (C_{1-6} alkyl). Theo một số phương án, các nhóm alkyl chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon (C_{1-4} alkyl). Theo một số phương án nhất định, các nhóm alkyl chứa 1 đến 3 nguyên tử cacbon (C_{1-3} alkyl). Theo các phương án khác nữa, các nhóm alkyl chứa 2 đến 3 nguyên tử cacbon (C_{2-3} alkyl), và theo các phương án khác nữa, các nhóm alkyl chứa 1 đến 2 nguyên tử cacbon (C_{1-2} alkyl).

"Alkenyl" hoặc "nhóm alkenyl," như được sử dụng trong bản mô tả, dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng (tức là, không phân nhánh), hoặc mạch nhánh mà có một hoặc nhiều liên kết đôi. Theo một số phương án, alkenyl có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkenyl chứa 2 đến 8 nguyên tử cacbon (C_{2-8} alkyl). Theo một số phương án, nhóm alkenyl chứa 2 đến 6 nguyên tử cacbon (C_{2-6} alkyl). Theo các phương án khác nữa, nhóm alkenyl chứa 3 đến 4 nguyên tử cacbon (C_{3-4} alkyl), và theo các phương án khác nữa, các nhóm alkenyl chứa 2 đến 3 nguyên tử cacbon (C_{2-3} alkyl). Theo một khía cạnh khác, thuật ngữ alkenyl dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng có hai liên kết đôi, cũng được đề cập dưới dạng "dien" Ví dụ không giới hạn về các nhóm alkenyl lấy làm ví dụ bao gồm

$-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, và $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$.

"Alkynyl" hoặc "nhóm alkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng (tức là, không phân nhánh), hoặc mạch nhánh mà có một hoặc nhiều liên kết ba. Theo một số phương án, alkynyl có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhất định, nhóm alkynyl chứa 2 đến 8 nguyên tử cacbon (C_{2-8} alkynyl). Theo một số phương án nhất định, nhóm alkynyl chứa 2 đến 6 nguyên tử cacbon (C_{2-6} alkynyl). Theo các phương án khác nữa, nhóm alkynyl chứa 3 đến 4 nguyên tử cacbon (C_{3-4} alkynyl), và theo các phương án khác nữa nhóm alkynyl chứa 2 đến 3 nguyên tử cacbon (C_{2-3} alkynyl).

"Ar" hoặc "aryl" dùng để chỉ gốc vòng cacbon thơm có một hoặc nhiều vòng đóng. Các ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphtyl, antraxenyl,

phenantraxenyl, biphenyl, và pyrenyl.

"Halo" dùng để chỉ clo (Cl), flo (F), brom (Br) hoặc iot (I).

"Haloalkyl" dùng để chỉ một hoặc nhiều nhóm halo được gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nhóm alkyl. Các ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, clometyl, flometyl, triflometyl, v.v..

"Heteroaryl" dùng để chỉ gốc vòng có một hoặc nhiều vòng đóng, với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh) trong ít nhất một trong các vòng, trong đó ít nhất một trong các vòng là thơm, và trong đó vòng hoặc các vòng có thể độc lập được ngưng tụ, và/hoặc được liên kết cầu. Các ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, quinoliny, isoquinoliny, indolyl, furyl, thienyl, pyrazolyl, quinoxaliny, pyroryl, indazolyl, thieno[2,3-c]pyrazolyl, benzofuryl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, thiophenylpyrazolyl, benzothienyl, benzothiazolyl, thiazolyl, 2-phenylthiazolyl, và isoxazolyl.

"-OR" hoặc "oxy" dùng để chỉ nhóm R được gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nguyên tử oxy, trong đó R là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, và gốc tương tự.

"Alkoxy" dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả, được gắn vào mạch cacbon chính thông qua nguyên tử oxy ("alkoxy"). Các ví dụ điển hình về "alkoxy" gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, phenoxy, 2-propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy và gốc tương tự.

"Hydroxy" dùng để chỉ nhóm -OH.

"Cacbonyl" là nhóm có nguyên tử cacbon được liên kết đôi với nguyên tử oxy (C=O), thường được mô tả trong các công thức hóa học như C(O).

"Axetyl" là nhóm -C(O)CH₃.

"Amin" hoặc "amino" dùng để chỉ nhóm -NH₂, trong đó không, một hoặc hai nguyên tử hydro có thể được thay thế bằng một phần tử thế thích hợp như được mô tả ở đây, như alkyl, alkenyl, alkynyl, và nhóm tương tự.

"Amit" hoặc "amido" dùng để chỉ nhóm có cacbonyl được liên kết với nguyên tử nitơ, như -C(O)NH₂, trong đó không, một hoặc hai nguyên tử hydro có thể được thay thế bằng một phần tử thế thích hợp như được mô tả ở đây, như alkyl, alkenyl, alkynyl, và nhóm tương tự.

"-SR" dùng để chỉ nhóm R được gắn vào gốc phân tử gốc thông qua nguyên tử lưu huỳnh, trong đó R là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl. Các ví dụ điển hình về "-SR" gồm, nhưng không giới hạn ở, etanthiol, 3-metyl-1-butanthiol, phenylthiol và nhóm tương tự.

"Xycloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon vòng bão hòa chứa 3 đến 8 nguyên tử cacbon hoặc nhiều hơn. Các ví dụ điển hình về xycloalkyl gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl.

"Xycloalkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon vòng không no chứa 3 đến 8 nguyên tử cacbon hoặc nhiều hơn và có một hoặc nhiều liên kết đôi.

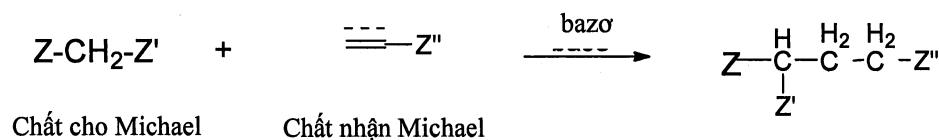
"Xycloalkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon vòng không no chứa 3 đến 8 nguyên tử cacbon hoặc nhiều hơn và có một hoặc nhiều liên kết ba.

"Chất có ái lực với điện tử" như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm có mật độ điện tử giảm, thường chứa nguyên tử cacbon mà được liên kết trực tiếp với nhiều hơn một nguyên tử tích điện âm, như oxy, nitơ hoặc halo. Các chất có ái lực với điện tử lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, diazometan, trimetylsilyldiazometan, alkyl halogenua, như ví dụ metyl iodua, benzyl bromua và nhóm tương tự, alkyl triflat, như ví dụ metyl triflat và nhóm tương tự, alkyl sulfonat, như ví dụ etyl toluensulfonat, butyl metansulfonat và nhóm tương tự, axyl halogenua, như ví dụ axetyl clorua, benzoyl bromua và nhóm tương tự, anhydrit axit, như ví dụ anhydrit axetic, anhydrit succinic, anhydrit maleic và nhóm tương tự, isoxyanat, như ví dụ metyl isoxyanat, phenyl isoxyanat và nhóm tương tự, isothioxyanat, như ví dụ metyl isothioxyanat, phenyl isothioxyanat và nhóm tương tự, cloformat, như ví dụ metyl cloformat, etyl cloformat, benzyl cloformat và nhóm tương tự, sulfonyl halogenua, như ví dụ metansulfonyl clorua, metansulfonyl florua, p-toluensulfonyl clorua và nhóm tương tự, silyl halogenua, như ví dụ trimetylsilyl clorua, tert-butyldimetylsilyl clorua và nhóm tương tự, phosphoryl halogenua như ví dụ dimetyl clophosphat và dạng tương tự, epoxit như ví dụ 2-

metyloxiran, aziridin như ví dụ 2-metylaziridin, alpha-haloketon như ví dụ 1-clo-2-propanon, hợp chất cacbonyl không được bão hòa alpha-beta như ví dụ acrolein, methyl vinyl keton, xinaldehyt, N,N-dimethylacrylamit và nhóm tương tự, và hợp chất cacbonyl không được bão hòa gama-halo-alpha-beta như ví dụ (E)-6-clohex-4-en-3-on. Theo một số phương án, chất có ái lực với điện tử là alpha-haloketon, isothioxyanat, epoxit, aziridin, sulfonyl halogenua, hoặc cacbonyl không được bão hòa alpha-beta.

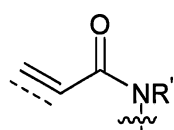
Theo một số phương án, chất có ái lực với điện tử là chất nhận Michael. Như được biết trong lĩnh vực kỹ thuật, "chất nhận Michael" là aken hoặc alkyn có dạng $\text{---}\text{Z}$; trong đó Z bao gồm nhóm đẩy điện tử, gồm, nhưng không giới hạn ở, CHO, COR, COOR, CONRR', CONROR', CN, NO₂, SOR, SO₂R. R có thể là H, alkyl, hoặc aryl; trong đó R' là alkyl, alkenyl, alkoxy hoặc aryl. Theo một phương án khác, azodicarboxamit và quinon là các chất nhận Michael. Xem, Santos, M.M.M. and Moreira, R., Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 7:1040-1050, 2007.

Ví dụ về phản ứng Michael được mô tả trong sơ đồ dưới đây:



trong đó nhóm đẩy điện tử Z, Z' và Z'' là như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, chất nhận Michael là hợp chất cacbonyl không được bão hòa alpha-beta gồm, nhưng không giới hạn ở, amit không được bão hòa alpha-beta, keton không được bão hòa alpha-beta, este không được bão hòa alpha-beta, alkynyl cacbonyl được tiếp hợp và nitril không được bão hòa alpha-beta.

"Amit không được bão hòa alpha-beta" hoặc "amit không được bão hòa" như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ amit bao gồm alken hoặc alkyn được liên kết trực tiếp với nhóm cacbonyl amit và được thể hiện bởi cấu trúc



trong đó R' là hydro hoặc alkyl.

"Nguyên tử khác loại" dùng để chỉ O, S hoặc N.

"Dị vòng" hoặc "heteroxyclyl" như được sử dụng trong bản mô tả, có nghĩa là dị vòng đơn vòng, dị vòng hai vòng, hoặc dị vòng ba vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng.

Dị vòng đơn vòng là vòng có 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Theo một số phương án, dị vòng là vòng có 3 hoặc 4 cạnh chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S. Theo một số phương án, dị vòng là vòng có 5 cạnh chứa không hoặc một liên kết đôi và một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S. Theo một số phương án, dị vòng là vòng có 6, 7, hoặc 8 cạnh chứa không, một hoặc hai liên kết đôi và một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S. Các ví dụ điển hình về dị vòng đơn vòng gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidiny, azepanyl, aziridiny, diazepanyl, 1,3-dioxany, 1,3-dioxolany, dihydropyrany (bao gồm 3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl), 1,3-dithiolany, 1,3-dithianyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolinyl, isothiazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, oxadiazolinyl, oxadiazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, piperaziny, piperidinyl, pyrany, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofurany, tetrahydropyrany (including tetrahydro-2H-pyran-4-yl), tetrahydrothienyl, thiadiazolinyl, thiadiazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxidothiomorpholinyl (thiomorpholin sulfon), thiopyrany, và trithianyl.

Các dị vòng hai vòng theo sáng chế có thể được lấy làm ví dụ bởi dị vòng đơn vòng được ngưng tụ với nhóm aryl, hoặc dị vòng đơn vòng được ngưng tụ với xycloalkyl đơn vòng, hoặc dị vòng đơn vòng được ngưng tụ với xycloalkenyl đơn vòng, hoặc dị vòng đơn vòng được ngưng tụ với dị vòng đơn vòng. Các ví dụ điển hình về dị vòng hai vòng gồm, nhưng không giới hạn ở, 3,4-dihydro-2H-pyrany, 1,3-benzodioxolyl, 1,3-benzodithiolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 2,3-dihydro-1-benzofurany, 2,3-dihydro-1-benzothienyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on và 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl.

Dị vòng ba vòng là dị vòng hai vòng được ngưng tụ với nhóm aryl, hoặc dị

vòng hai vòng được ngưng tụ với xycloalkyl đơn vòng, hoặc dị vòng hai vòng được ngưng tụ với xycloalkenyl đơn vòng, hoặc dị vòng hai vòng được ngưng tụ với dị vòng đơn vòng. Các ví dụ điển hình về dị vòng ba vòng gồm, nhưng không giới hạn ở, 2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-carbazolyl, 5a,6,7,8,9,9a-hexahydrodibenzo[b,d]furanyl, và 5a,6,7,8,9,9a-hexahydrodibenzo[b, d]thienyl.

Trong các heteroaryl và dị vòng ở trên, nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh có thể được oxy hóa tùy ý thành các trạng thái oxy hóa khác nhau. Trong một ví dụ cụ thể, nhóm $S(O)_{0-2}$ lần lượt dùng để chỉ $-S-$ (sulfua), $-S(O)-$ (sulfoxit), và $-SO_2-$ (sulfon). Đối với các nguyên tử nitơ thuận tiện, cụ thể nhưng không dành riêng, các nguyên tử đó được xác định là nguyên tử nitơ thơm vòng, được hiểu là bao gồm các nguyên tử tương ứng với các dạng N-oxit.

"Muối được dụng" như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của các hợp chất theo sáng chế. Muối được dụng là muối bất kỳ mà giữ lại hoạt tính của hợp chất gốc và không mang lại hiệu quả không mong muốn hoặc độc không thích hợp bất kỳ cho đối tượng mà được sử dụng và trong ngữ cảnh trong đó nó được sử dụng. Muối được dụng gồm, nhưng không giới hạn ở, phức hợp kim loại và muối của cả hai axit vô cơ và axit carboxylic. Các muối được dụng cũng bao gồm các muối kim loại như nhôm, canxi, sắt, magie, mangan và các muối phức hợp. Ngoài ra, muối được dụng gồm, nhưng không giới hạn ở, muối axit như axetic, aspartic, alkylsulfonic, arylsulfonic, axetil, benzensulfonic, benzoic, bicarbonic, bisulfuric, bitartaric, butyric, canxi edetat, camsylic, cacbonic, clobenzoic, xitric, edetic, edisylic, estolic, esyl, esylic, formic, fumaric, gluxepic, gluconic, glutamic, glycolic, glycolylarsanilic, hexamic, hexylresorxinoic, hydrabamic, hydrobromic, hydrocloric, hydroiodic, hydroxynaphtoic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, malonic, mandelic, metansulfonic, metylnitric, metylsulfuric, mucic, muconic, napsylic, nitric, oxalic, p-nitrometansulfonic, pamoic, pantothenic, phosphoric, monohydro phosphoric, dihydro phosphoric, phtalic, polygalactouronic, propionic, salixylic, stearic, sucxinic, sulfamic, sulfanlic, sulfonic, sulfuric, tanic, tartaric, teoclic, toluensulfonic, và các muối tương tự. Muối được dụng có thể thu được từ các axit

amin gồm, nhưng không giới hạn ở, xystein. Các phương pháp sản xuất các hợp chất dưới dạng muối đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này (xem, ví dụ, Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH; Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002; Berge et al., J. Pharm. Sci. 66: 1, 1977).

Trừ khi có quy định khác, danh pháp được sử dụng để mô tả các nhóm hoặc gốc hóa học như được sử dụng trong bản mô tả theo quy ước khi, đọc tên từ trái sang phải, điểm gắn với phần còn lại của phân tử là tại phía tay phải của tên. Ví dụ, nhóm "arylC₁₋₆alkyl" được gắn vào phần còn lại của phân tử tại đầu alkyl.

Trừ khi có quy định khác, khi nhóm hóa học được mô tả bằng dạng hóa học của nó, bao gồm gốc liên kết cuối cùng được thể hiện bởi "-", nên được hiểu rằng phần gắn được đọc từ trái sang phải. Ví dụ, -C(O)C₁₋₆alkyl được gắn vào phần còn lại của phân tử tại đầu cacbonyl.

Trừ khi có quy định khác, các cấu trúc được mô tả ở đây cũng được hiểu là bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang, và đối xứng hình học (hoặc cấu hình riêng) của cấu trúc; ví dụ, các cấu hình R và S đối với mỗi tâm không đối xứng, chất đồng phân liên kết đôi (Z) và (E), và chất đồng phân cấu hình riêng (Z) và (E). Do đó, các chất đồng phân hóa học lập thể đơn cũng như hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang, và đối xứng hình học (hoặc cấu hình riêng) chứa các hợp chất này đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi có quy định khác, tất cả các dạng tautome của các hợp chất theo sáng chế đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, trừ khi có quy định khác, tất cả các dạng đồng phân quay của các hợp chất theo sáng chế đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi có quy định khác, các cấu trúc được mô tả ở đây cũng được hiểu là bao gồm hợp chất không giống nhau chỉ khi có mặt một hoặc nhiều nguyên tử được làm giàu chất đồng vị. Ví dụ, các hợp chất có các cấu trúc này không kể sự thay thế nguyên tử hydro bằng đơteri hoặc triti, hoặc sự thay thế nguyên tử cacbon bằng nguyên tử cacbon được làm giàu ¹³C hoặc ¹⁴C, đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất này là hữu ích, ví dụ, dưới dạng công cụ hoặc đầu dò phân tích trong các thử nghiệm sinh học.

"Chất đồng phân" dùng để chỉ các hợp chất có cùng số lượng và loại nguyên tử và do đó có cùng trọng lượng phân tử, nhưng khác về cách sắp xếp hoặc cấu hình của các nguyên tử. Tuy nhiên, sẽ được hiểu rằng, một số chất đồng phân hoặc raxemat hoặc các hỗn hợp khác của các chất đồng phân có thể thể hiện hiệu quả tốt hơn so với các hỗn hợp khác. "Chất đồng phân lập thể" dùng để chỉ các chất đồng phân chỉ khác về cách sắp xếp của các nguyên tử trong không gian. "Chất đồng phân không đối quang" dùng để chỉ chất đồng phân lập thể mà không là ảnh gương của nhau. "Chất đồng phân đối ảnh" dùng để chỉ chất đồng phân lập thể là ảnh gương không chồng khít lên nhau được.

Theo một số phương án, hợp chất đồng phân đối ảnh được đưa ra ở đây có thể là các chất đồng phân "tinh khiết đồng phân đối ảnh" mà về cơ bản bao gồm chất đồng phân đối ảnh đơn, ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 90%, 92%, 95%, 98%, hoặc 99%, hoặc bằng 100% chất đồng phân đối ảnh đơn.

Theo một số phương án, hợp chất đồng phân đối ảnh được đưa ra ở đây có thể là tinh khiết đồng phân lập thể. "Tinh khiết đồng phân lập thể" như được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa là hợp chất hoặc chế phẩm của chúng mà có chứa một chất đồng phân lập thể của hợp chất và về cơ bản không chứa chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó. Ví dụ, chế phẩm tinh khiết đồng phân lập thể của hợp chất có một tâm không đối xứng sẽ về cơ bản không chứa chất đồng phân đối ảnh tương phản của hợp chất. Chế phẩm tinh khiết đồng phân lập thể chứa hợp chất có hai tâm không đối xứng về cơ bản không chứa chất đồng phân không đối quang, và về cơ bản không chứa chất đồng phân đối ảnh tương phản, của hợp chất. Hợp chất tinh khiết đồng phân lập thể điển hình chứa nhiều hơn khoảng 80% về khối lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 20% về khối lượng của chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, tốt hơn nữa nếu lớn hơn khoảng 90% về khối lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 10% về khối lượng của chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, thậm chí tốt hơn nữa nếu lớn hơn khoảng 95% về khối lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 5% về khối lượng của chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, và tốt hơn nhất nếu lớn hơn khoảng 97% về khối lượng của một chất

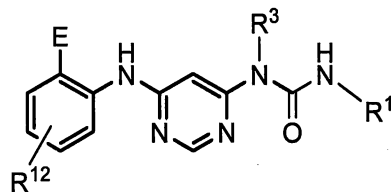
đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 3% về khối lượng của chất đồng phân lập thể khác của hợp chất. Xem, ví dụ, patent Mỹ Số 7,189,715.

"R" và "S" là các thuật ngữ mô tả các chất đồng phân là các phân mô tả về cấu hình hóa học lập thể trong nguyên tử cacbon được thể không đối xứng. Việc chỉ định nguyên tử cacbon được thể không đối xứng là "R" hoặc "S" được thực hiện bằng cách ứng dụng các quy tắc ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog, như đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, và được mô tả trong các quy tắc International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) về danh pháp của Organic Chemistry. Section E, Stereochemistry.

"Lượng dư chất đồng phân đối ảnh" (ee) của chất đồng phân đối ảnh là [(phần mol của chất đồng phân đối ảnh chính) - (phần mol của chất đồng phân đối ảnh âm)] x 100.

B. Hợp chất

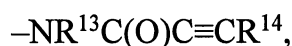
Sáng chế đề xuất các hoạt chất theo một số phương án là hợp chất có Công thức I:



I
trong đó:

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl$, $NR^{10}R^{11}C_{1-6}alkyl$, $R^{10}heteroxyclylC_{1-6}alkyl$, $R^{10}arylC_{1-6}alkyl$, và $R^{10}heteroarylC_{1-6}alkyl$, trong đó mỗi R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: hydro và $C_{1-6}alkyl$;

E được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro và metyl, và mỗi R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, metyl, flo và clo;

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, halo, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxy$,

hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl, R⁵R⁶heteroxyclyl, -C(O)heteroxyclylR⁵R⁶, R⁵R⁶heteroxyclylC₁₋₆alkyl, NR⁵R⁶, NR⁵R⁶C₁₋₆alkyl, -C(O)NR⁵R⁶, và NR⁵R⁶C₁₋₆alkoxy, trong đó mỗi R⁵ và R⁶ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, -C(O)C₁₋₆alkyl và C₁₋₆alkylsulfonyl; và

R¹ là phenyl, trong đó phenyl nêu trên được thế 2, 3, hoặc 4 lần với halo được chọn độc lập hoặc C₁₋₆alkoxy,

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án, R³ là C₁₋₆alkyl.

Theo một số phương án, R³ được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, metoxyetyl, 4-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 2-pyridylmetyl, benzyl, N,N-dimetylaminopropyl, 3-metylisoxazol-5-yl-metyl, và 4-metylpiperazin-1-yl-propyl.

Theo một số phương án, E là -NR¹³C(O)CH=CHR¹⁵ hoặc -NR¹³C(O)CF=CH₂, trong đó R¹³ và R¹⁵ là như được xác định ở trên. Theo một số phương án, E là -NHC(O)CH=CH₂.

Theo một số phương án, R¹² được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, flo, clo, metyl, metoxy, N,N-dimetylaminoetyl, piperazin-1-yl, 4-etyl piperazin-1-yl, 4-etyl piperazin-1-yl-metyl, 1-metylpiperidin-4-yl, 1-etyl piperidin-4-yl, N,N-dimetylaminometyl, N,N-dimetylaminopropyl, piperidin-4-yl, morpholino, 3,5-dimetylpiperazin-1-yl, 4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl, N,N-dimetylaminooetoxy, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl, hydroxyetoxy, metoxyetoxy, hydroxymetyl, metoxymetyl, 2-metoxypopyl, 2-hydroxypopyl, 2-aminopopyl, 4-metylpiperazin-1-yl-cacbonyl, 4-etyl piperazin-1-yl-cacbonyl, 4-[2-propyl]piperazin-1-yl, 4-axetyl piperazin-1-yl, N-metyl-N-hydroxyetyl-amino, N,N-dimetylamido, và 4-(2-aminoetyl)piperazin-1-yl.

Theo một số phương án, R¹² được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, R⁵R⁶heteroxyclyl, R⁵R⁶heteroxyclylC₁₋₆alkyl, -C(O)NR⁵R⁶, NR⁵R⁶C₁₋₆alkyl, NR⁵R⁶C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxy, và C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl, trong đó mỗi R⁵ và R⁶ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, C₁₋₆alkyl,

hydroxyC₁₋₆alkyl,

–C(O)C₁₋₆alkyl và C₁₋₆alkylsulfonyl.

Theo một số phương án, R¹² là R⁵R⁶heteroxyclyl, trong đó R⁵ và R⁶ là như được xác định ở trên.

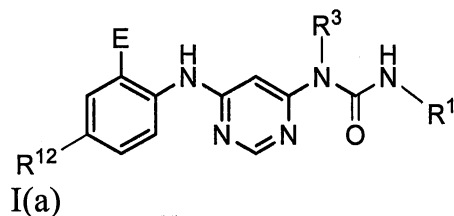
Theo một số phương án, R⁵R⁶heteroxyclyl is R⁵R⁶piperazinyl, trong đó R⁵ và R⁶ là như được xác định ở trên.

Theo một số phương án, R¹² là 4-ethylpiperazin-1-yl.

Theo một số phương án, R¹² không phải là hydro.

Theo một số phương án, R¹ là 2,6-diclo-3,5-dimetoxypheyl.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức I(a):



trong đó R³, E, R¹² và R¹ là như được xác định ở trên,
hoặc muối được dụng của chúng.

C. Dược phẩm

Hoạt chất theo sáng chế có thể được kết hợp với chất mang được dụng để tạo ra dược phẩm của chúng. Lựa chọn cụ thể về chất mang và chế phẩm sẽ phụ thuộc vào đường dùng cụ thể đối với chế phẩm được dự định.

"Chất mang được dụng" như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ chất mang, tá dược, hoặc chất dẫn thuốc không có độc tính mà không phá hủy hoạt tính dược lý của hợp chất mà nó được bào chế cùng. Chất mang được dụng, tá dược hoặc chất dẫn thuốc mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế gồm, nhưng không giới hạn ở, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần của axit béo thực vật bão hòa, nước, muối hoặc chất điện phân, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic dioxit keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrolidon, chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyetylen glycol và mỡ cừu.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, qua đường miệng, xông, xịt, khu trú, qua trực tràng, mũi, má, âm đạo hoặc sử dụng vật chứa được cấy vào, v.v.. Theo một số phương án, chế phẩm có chứa các thành phần từ nguồn tự nhiên hoặc không tự nhiên. Theo một số phương án, chế phẩm hoặc chất mang có thể được tạo ra ở dạng vô trùng. Ví dụ không giới hạn về chất mang vô trùng bao gồm nước không chứa nội độc tố hoặc nước không chứa pyrogen.

Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng trong bản mô tả bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong vỏ, trong gan, trong thương tổn và trong sọ. Các phương án cụ thể, các hợp chất được sử dụng trong tĩnh mạch, qua đường miệng, dưới da, hoặc thông qua việc sử dụng trong cơ. Các dạng có thể tiêm vô trùng của các chế phẩm theo sáng chế có thể là huyền phù chứa nước hoặc có dầu. Huyền phù này có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp. Chế phẩm có thể tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù có thể tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không có độc tính chấp nhận được ngoài đường tiêu hóa. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi, vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù.

Đối với mục đích này, dầu không bay hơi nhẹ bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm mono hoặc di-glyxerit tổng hợp. Axit béo hoặc các dẫn xuất glyxerit của chúng hữu ích trong chế phẩm có thể tiêm, là các dầu được dùng tự nhiên, như dầu ôliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là trong các phiên bản được polyoxyetyl hóa của chúng. Các dung dịch hoặc huyền phù dạng dầu này cũng có thể chứa chất pha loãng rượu mạch dài hoặc chất phân tán, như carboxymetyl xenluloza hoặc chất phân tán tương tự mà thường được sử dụng trong chế phẩm ở các dạng liều dùng được dụng bao gồm nhũ tương và huyền phù. Các chất hoạt động bề mặt được sử dụng phổ biến khác, như Tweens, Spans và các chất nhũ hóa khác thường được sử

dụng để sản xuất các dạng liều dùng rắn, lỏng được dụng, hoặc các dạng liều dùng khác cũng có thể được sử dụng nhằm mục đích bào chế.

Đối với việc dùng qua đường miệng, hợp chất hoặc muối có thể được tạo ra dưới dạng liều dùng qua đường miệng chấp nhận được, gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nang, viên nén, huyền phù hoặc dung dịch chứa nước. Trong trường hợp các viên nén dùng qua đường miệng, chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Chất bôi trơn, như magie stearat, cũng có thể được bổ sung vào. Để dùng qua đường miệng ở dạng viên nang, các chất pha loãng hữu ích bao gồm lactoza và tinh bột ngô được sấy khô. Khi huyền phù chứa nước cần thiết để dùng qua đường miệng, hoạt chất có thể được kết hợp với chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù. Nếu mong muốn, chất tạo ngọt, chất tạo hương hoặc chất tạo màu đã biết cũng có thể được bổ sung vào. Ngoài ra, các chất bảo quản cũng có thể được bổ sung vào. Các ví dụ thích hợp về các chất bảo quản được dụng gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất chống khuẩn và chống nấm khác nhau như dung môi, ví dụ etanol, propylen glycol, rượu benzyl, clobutanol, muối amoni bậc bốn, và paraben (như metyl paraben, etyl paraben, propyl paraben, v.v.).

D. Đối tượng và phương pháp sử dụng

Các hoạt chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị caxinom tế bào gan.

Thuật ngữ "điều trị" dưới dạng danh từ, động từ dùng để chỉ sự đảo ngược, làm giảm bớt, trì hoãn sự khởi phát, ức chế sự tiến triển, hoặc nói các khác là cải thiện bệnh hoặc chứng rối loạn như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, việc điều trị có thể được sử dụng sau khi một hoặc nhiều triệu trứng được phát triển. Theo các phương pháp khác, việc điều trị có thể được sử dụng khi không có các triệu trứng. Ví dụ, việc điều trị có thể được sử dụng cho cá thể dễ mắc bệnh trước khi khởi phát các triệu trứng (ví dụ, trên cơ sở tiền sử của các triệu trứng và/hoặc trên cơ sở các yếu tố di truyền hoặc yếu tố dễ mắc bệnh khác). Việc điều trị cũng có thể liên tục sau khi các triệu trứng được giải quyết, ví dụ để ngăn chặn hoặc trì hoãn sự tái phát của các triệu trứng này.

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng", như được sử dụng trong bản mô tả, có nghĩa là đối tượng động vật, tốt hơn nếu là đối tượng động vật có vú, và cụ thể là đối tượng người (bao gồm cả đối tượng nam và nữ, và bao gồm đối tượng sơ sinh, nhũ nhi, vị thành niên, thanh thiếu niên, người trưởng thành và người già). Các đối tượng này cũng có thể bao gồm các đối tượng động vật có vú khác (*ví dụ*, chó, mèo, ngựa, bò sữa, cừu, dê, khỉ, chim, v.v.), nhằm mục đích thí nghiệm hoặc trong thú y.

Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây được đề xuất để sử dụng để điều trị cho đối tượng bị caxinom tế bào gan có trạng thái FGFR4 và/hoặc FGF19 bị biến đổi (yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 19).

Theo một số phương án, việc điều trị có thể bao gồm hoặc được thực hiện kết hợp với trạng thái FGFR4 và/hoặc FGF19 phân tích trong mẫu sinh học chứa các tế bào của caxinom tế bào gan nêu trên, và nếu caxinom tế bào gan nêu trên thể hiện sự biến đổi FGFR4 và/hoặc FGF19, thì điều trị cho đối tượng bằng một lượng hữu hiệu dùng để điều trị của hoạt chất như được mô tả ở đây.

"Trạng thái được biến đổi" như được sử dụng trong bản mô tả đối với FGFR4 và/hoặc FGF19 bao gồm sự biểu hiện tăng của chúng (*ví dụ*, các mức tăng của mRNA hoặc các mức tăng của protein), số lượng bản sao tăng trong hệ gen, và/hoặc hoạt tính tăng của protein được mã hóa là kết quả của sự đột biến, v.v., so với mô không bị ung thư tương ứng. Theo một số phương án, trạng thái biến đổi của FGFR4 và/hoặc FGF19 bao gồm các đột biến gen và/hoặc protein được mã hóa mà dẫn đến sự tăng hoạt tính hoặc nói cách khác có liên quan đến dạng tấn công mạnh hơn của caxinom tế bào gan.

"Sự biểu hiện" của FGFR4 và/hoặc FGF19 có nghĩa là gen mã hóa chúng được sao chép lại, và tốt hơn nếu, được dịch mã. Thông thường, sự biểu hiện của vùng mã hóa sẽ dẫn đến việc sản xuất polypeptit được mã hóa.

Các protein FGFR4 và FGF19 đã biết, và trạng thái và/hoặc sự biểu hiện được biến đổi của chúng có thể được đo bằng cách sử dụng các kỹ thuật tiêu chuẩn trong lĩnh vực kỹ thuật, *ví dụ*, kỹ thuật phân tích hệ gen của các đột biến hoặc các quang sai số lượng bản sao như bằng sự phóng đại axit nucleic, kỹ thuật phân tích

giải trình tự, và/hoặc các kỹ thuật trên cơ sở lai, kỹ thuật phân tích sự biểu hiện ARN như kỹ thuật northern blot hoặc qRT-PCR, kỹ thuật western blot hoặc kỹ thuật thấm miễn dịch hoặc thử nghiệm miễn dịch, kỹ thuật phân loại tế bào được hoạt hóa huỳnh quang (fluorescent activated cell sorting - FACS), v.v..

Các ví dụ sau đây được đưa ra để hiểu đầy đủ hơn về sáng chế được mô tả ở đây. Nên hiểu rằng các ví dụ này chỉ dùng với mục đích minh họa và không được hiểu là nhằm mục đích giới hạn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tổng quát:

Bước gia nhiệt bằng vi sóng được tiến hành bằng cách sử dụng lò vi sóng Biotage Emrys Liberator hoặc Initiator. Các phương pháp sắc ký cột được tiến hành bằng cách sử dụng Isco Rf200d. Bước loại bỏ dung môi được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi kiểu quay Büchi hoặc thiết bị bay hơi ly tâm Genevac. LC/MS điều chế được tiến hành bằng cách sử dụng máy tinh chế tự động Waters và cột 19 x 100mm XTerra 5 micron MS C18 trong các điều kiện pha động axit. Phổ NMR được ghi lại bằng cách sử dụng quang phổ kế Varian 400MHz.

Khi thuật ngữ "được làm trơ" được sử dụng để mô tả lò phản ứng (ví dụ, bình phản ứng, bình thốt cổ, bình phản ứng thủy tinh, và loại thiết bị tương tự) có nghĩa là không khí trong bình phản ứng được thay thế bằng khí trơ, khô hoặc về cơ bản không chứa hơi ẩm (như nitơ, argon, và các khí tương tự).

Các phương pháp và thử nghiệm chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế được đưa ra dưới đây. Trong một số trường hợp đã biết, các hợp chất cụ thể được mô tả bằng cách ví dụ. Tuy nhiên, sẽ được đánh giá cao rằng trong mỗi trường hợp một loạt các hợp chất theo sáng chế được điều chế phù hợp với các sơ đồ và thử nghiệm được mô tả dưới đây.

Các điều kiện HPLC điều chế để tinh chế các hợp chất đích**Điều kiện sắc ký:**

Thiết bị: Waters 2767-SQD Mass trigger Prep System

Cột: Waters Xbridge C18 150mm*19mm*5 μ m

Bộ dò: VWD SQD

Lưu lượng: 15 mL/phút

Gradient thời gian:

Thời gian (phút)	B%
0	5
7,5	70
8	95
11	95

Pha động đại diện:

1)

Pha động: A: 0,1%TFA trong nước

Pha động: B: ACN

2)

Pha động: A: 0,1%NH₄HCO₃ trong nước

Pha động: B: ACN

3)

Pha động: A: 0,1%NH₄OAc trong nước

Pha động: B: ACN

4)

Pha động: A: 0,1%NH₄OH trong nước

Pha động: B: ACN

Các định nghĩa: Các chữ viết tắt dưới đây có các nghĩa được chỉ ra:

ACN: Axetonitril

Boc₂O: Di-tert-butyl dicacbonat

Brettphos: 2-(Dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl

tBuONa: Natri tert-butoxit

CH₃I: IodometanCs₂CO₃: Xezi cacbonat

DCC: N,N'-dixyclohexylcarbodiimit

DCM: Diclometan

DIEA: N,N-diisopropyletylamin

DIPEA: N,N-diisopropyletylamin
 DMAP: 4-(Dimethylamino)pyridin
 DME: Dimetyl ete
 DMF: Dimetylformamit
 DMSO: Dimetyl sulfoxit
 EGTA: Axit etylen glycol tetraaxetic
 ESI-MS: Ion hóa phun điện tử - phổ khối
 EtOH: Etanol
 HATU: 1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-trizolo[4,5-b]pyridin 3-oxit
 hexaflophosphat
 H₂SO₄: Axit sulfuric
 iPrOH: Isopropanol
 K₂CO₃: Kali cacbonat
 KHMDS: Kali bis(trimetylsilyl)amit
 KOH: Kali hydroxit
 LCMS: Phương pháp sắc ký lỏng - phổ khối
 MeOH: Metanol
 MsCl: Metansulfonyl clorua
 NaBH₃CN: Natri xyanobohydrua
 NaBH(OAc)₃: Natri triaxetoxibohydrua
 NH₄Cl: Amoni clorua
 NH₄HCO₃: Amoni bicacbonat
 NaI: Natri iodua
 NaNO₃: Natri nitrat
 NaOAc: Natri axetat
 nBuOH: n-Butanol
 prep-HPLC: Phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao điều chế
 prep-TLC: Phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế
 TBAF: Tetrabutylamoni florua
 TBDMS-CL: tert-butyldimetylsilyl clorua

TBSCl: tert-butyldimethylsilyl clorua
 TBSOTf: tert-butyldimethylsilyl triflometansulfonat
 TEA: Trietylamin
 TESCl: Clotrietylsilan
 TFA: Axit trifloaxetic
 THF: Tetrahydrofuran
 Ti(OⁱPr)₄: Titan isopropoxit
 TLC: Phương pháp sắc ký lớp mỏng
 PPTS: Pyridin p-toluensulfonat
 PE: Ete dầu mỏ
 PEG: Poly(etylen glycol)
 PtO₂: platin dioxit
 EtOAc: Etyl axetat
 Pd/C: Paladi (0) trên cacbon
 Pd₂(dba)₃: Tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0)
 Pd(dppf)₂Cl₂: [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
 Ruphos: 2-Dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl
 Xantphos: 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen

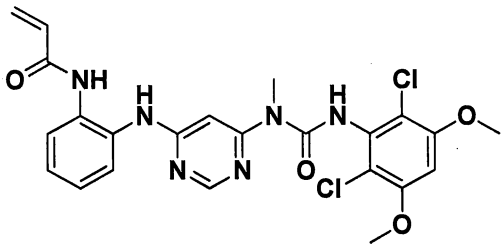
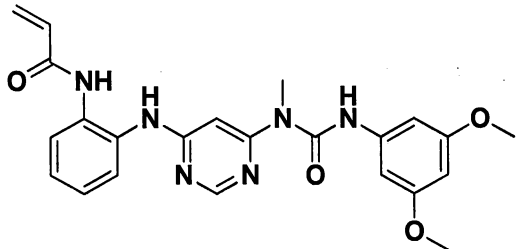
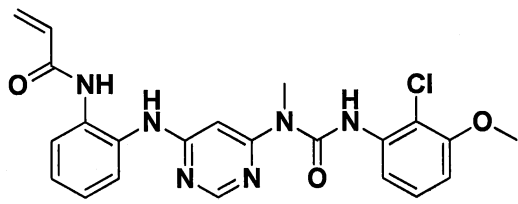
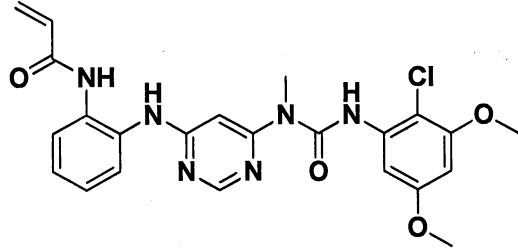
Vật liệu: Các hợp chất sau đây có bán trên thị trường và/hoặc có thể được điều chế theo nhiều cách đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này về sự tổng hợp hữu cơ. Cụ thể hơn, các hợp chất được bộc lộ có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phản ứng và kỹ thuật được mô tả ở đây. Trong phần mô tả về các phương pháp tổng hợp được mô tả dưới đây, nên được hiểu rằng tất cả các điều kiện phản ứng được đề xuất, bao gồm sự lựa chọn dung môi, không khí phản ứng, nhiệt độ phản ứng, khoảng thời gian thử nghiệm, và quy trình tinh chế trung gian, có thể được lựa chọn là các điều kiện tiêu chuẩn đối với phản ứng đó, trừ khi có quy định khác. Nên được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này về sự tổng hợp hữu cơ rằng độ chức có trên các phần khác nhau của phân tử có thể tương thích với các chất phản ứng và phản ứng được đề

xuất. Các phần tử thể không thể tương thích với các điều kiện phản ứng sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, và các phương pháp khác do đó được chỉ ra. Nguyên liệu dùng cho các ví dụ có bán trên thị trường hoặc dễ dàng được điều chế bằng các phương pháp tiêu chuẩn từ các vật liệu đã biết.

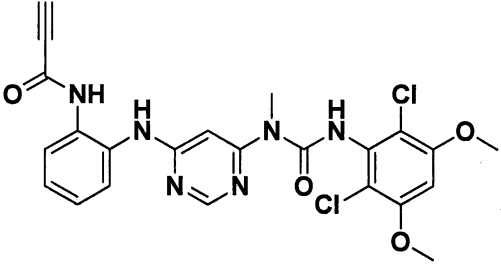
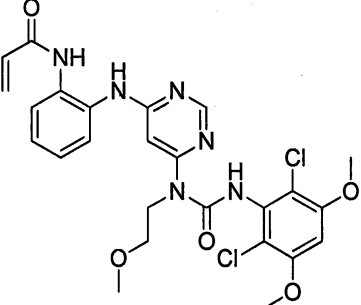
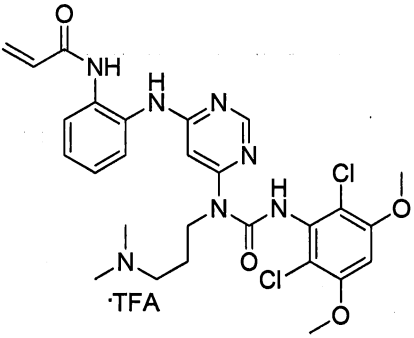
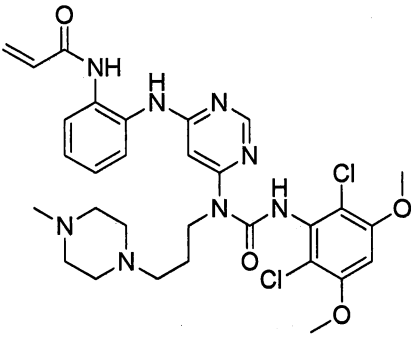
TỔNG HỢP VÀ THỬ NGHIỆM CÁC HỢP CHẤT VÍ DỤ

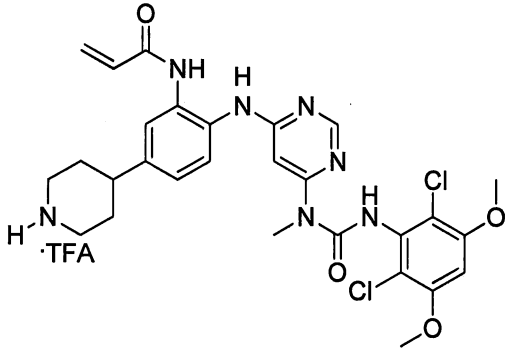
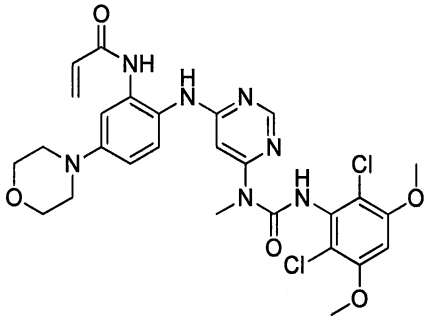
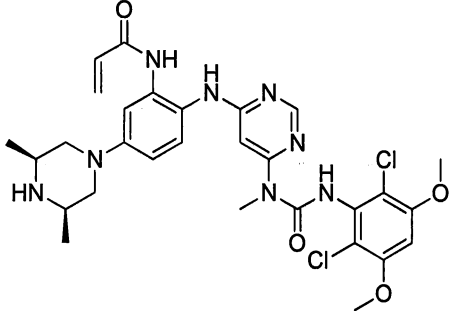
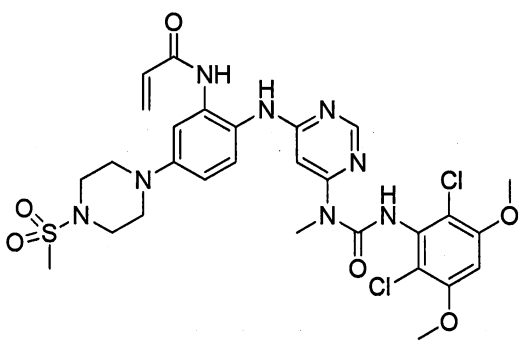
Các hợp chất trong bảng 1 được điều chế bằng các quy trình từ 2A đến 2L.

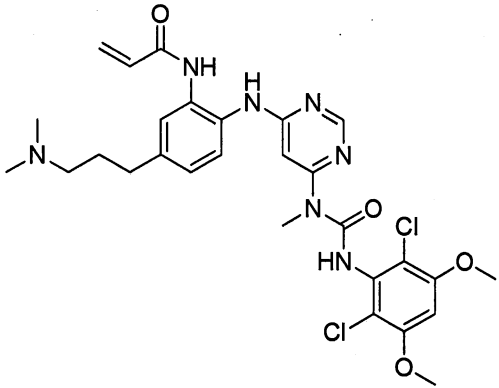
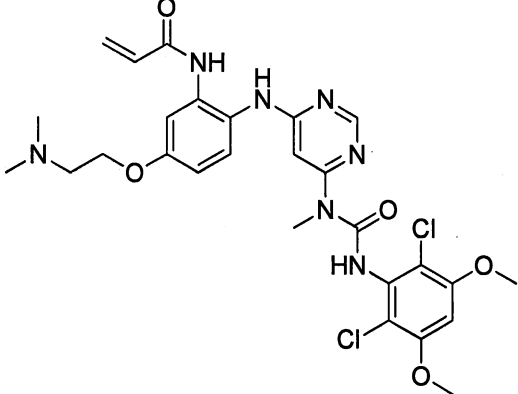
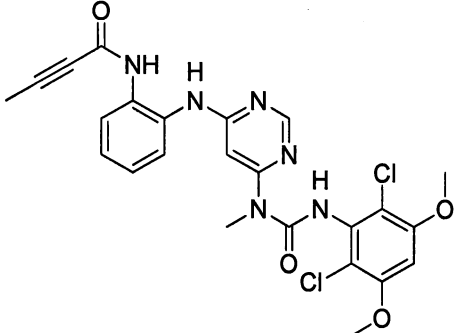
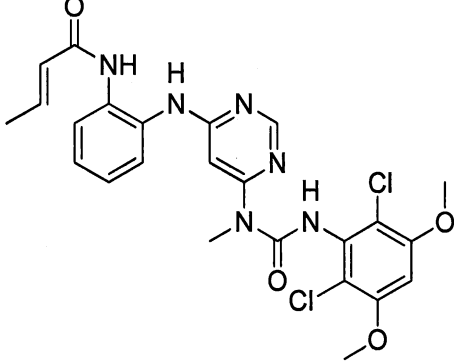
BẢNG 1

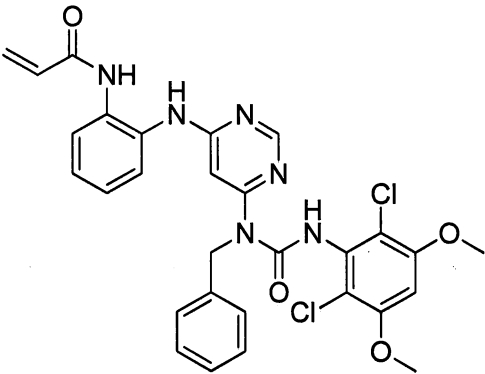
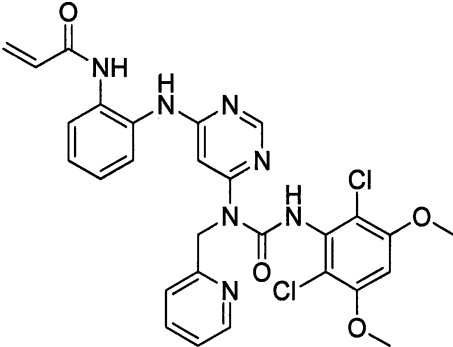
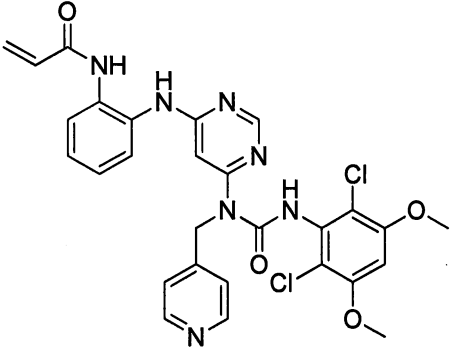
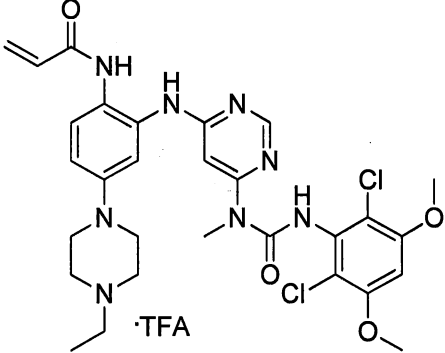
Cấu trúc	Hợp chất #	FGFR4 IC ₅₀ (μM)	FGFR1 IC ₅₀ (μM)
	100	<0,001	>10,0
	102	0,853	>10,0
	103	0,673	>10,0
	105	0,201	>10,0

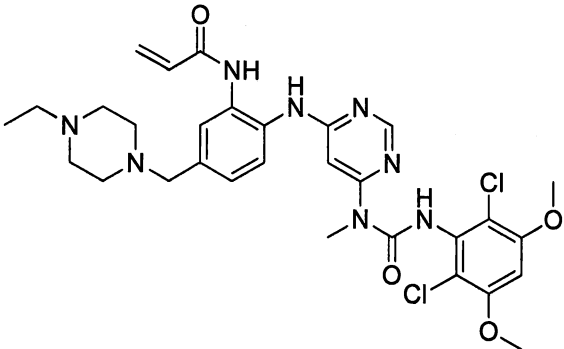
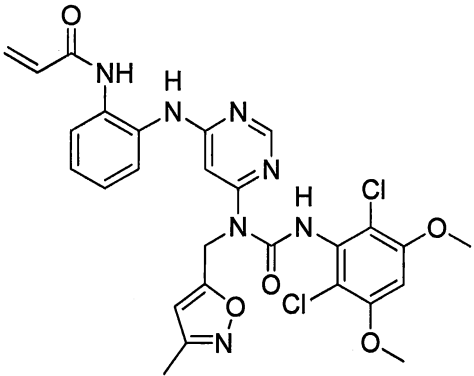
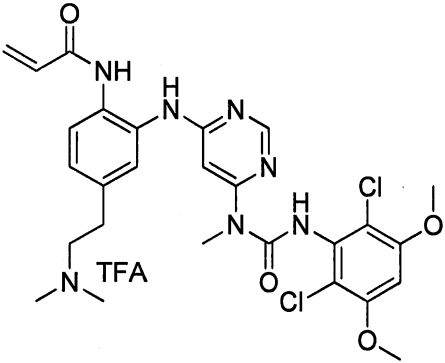
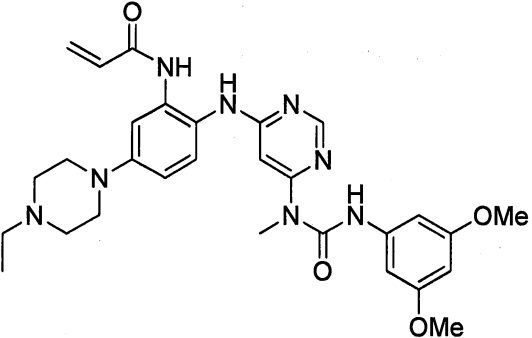
	107	<0,001	0,720
	108	<0,001	0,173
	110	0,027	>50,0
	111	<0,001	1,280
	112	<0,001	2,600
	113	<0,001	0,621

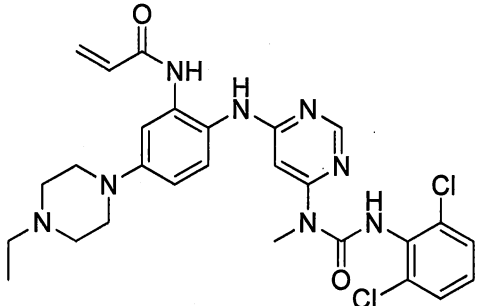
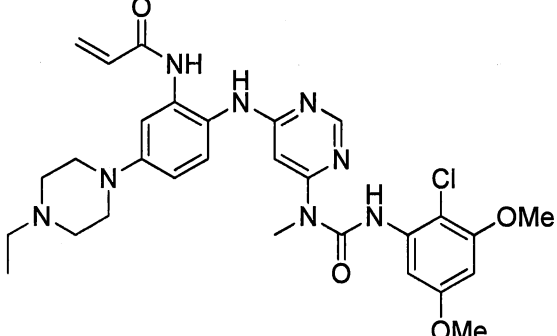
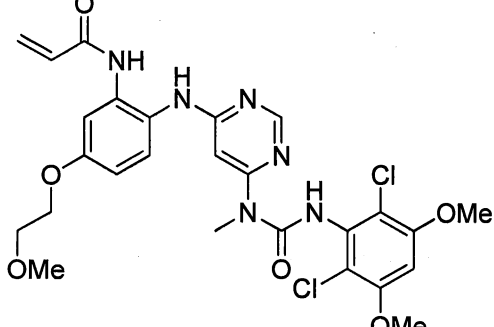
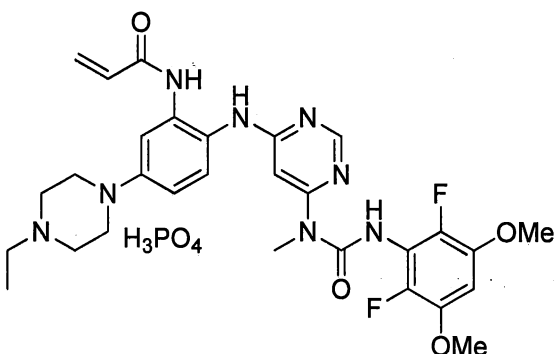
	114	<0,001	0,042
	116	0,004	>20,0
	120	<0,001	1,190
	121	<0,001	1,020

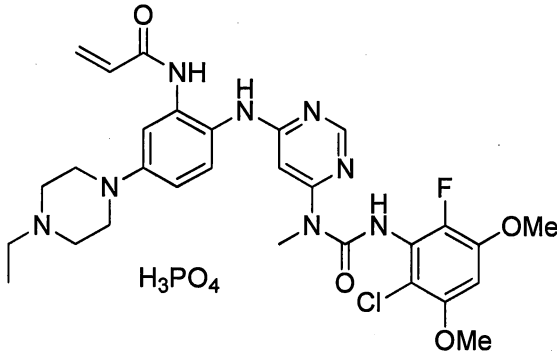
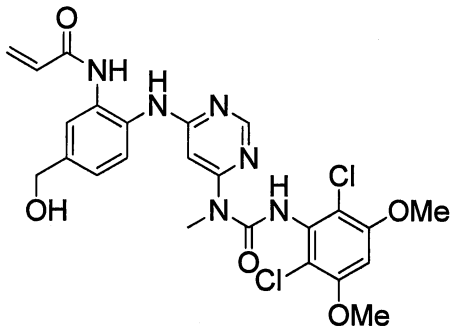
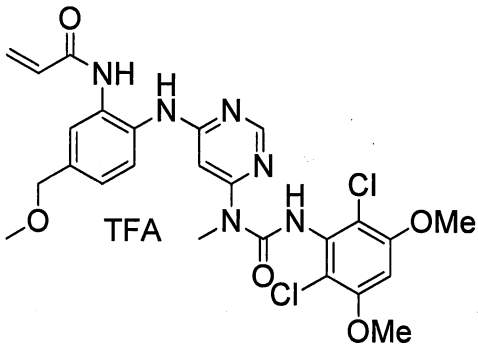
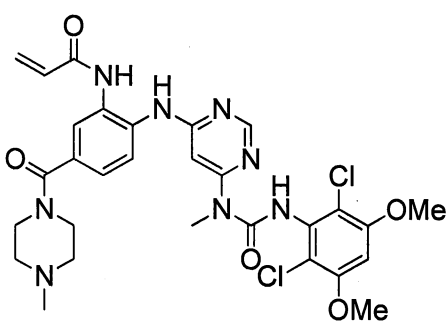
	122	<0,001	0,324
	123	<0,001	3,890
	124	<0,001	0,164
	125	<0,001	2,860

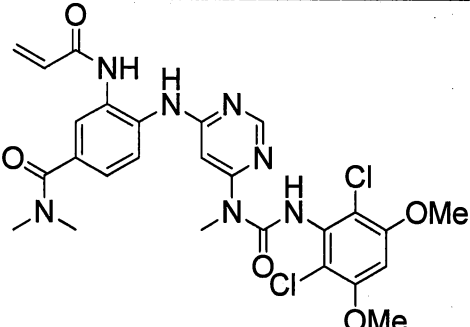
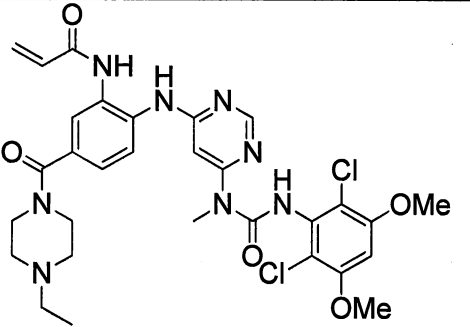
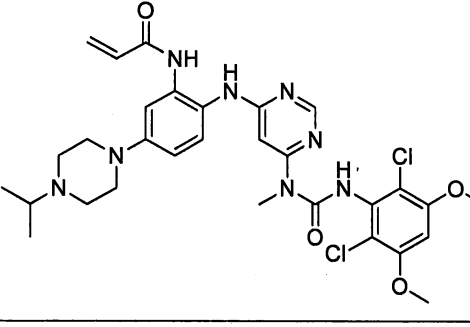
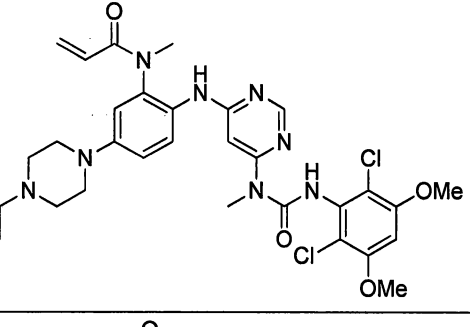
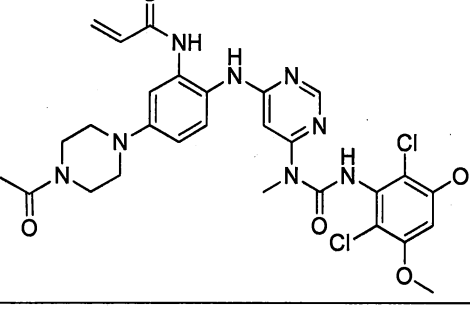
	126	<0,001	0,601
	127	<0,001	3,200
	128	0,033	1,680
	129	0,063	>10,0

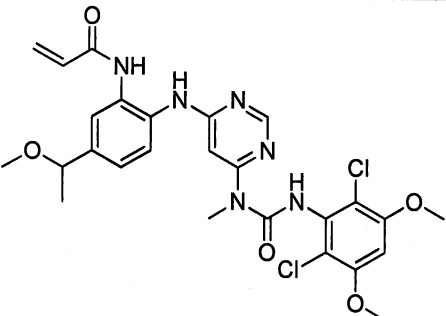
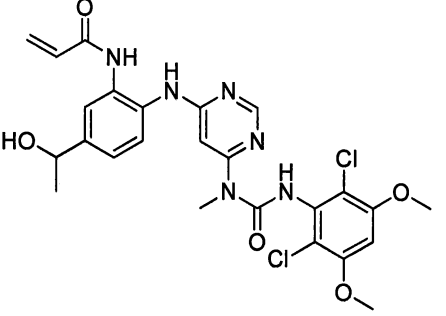
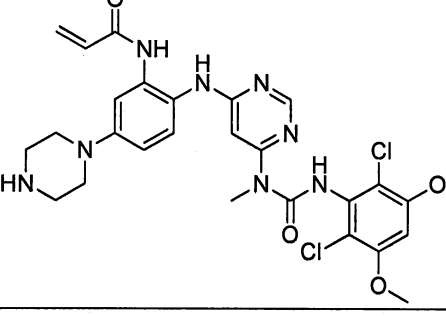
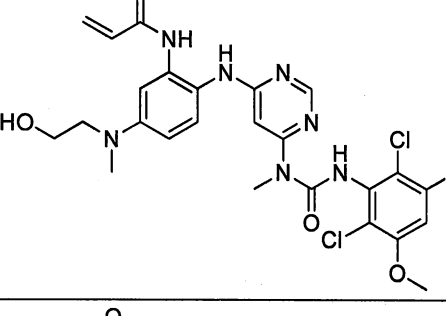
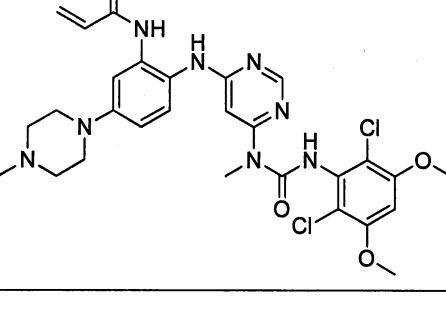
	130	0,002	>10,0
	131	<0,001	1,170
	132	< 0,001	0,495
	133	0,004	>10,0

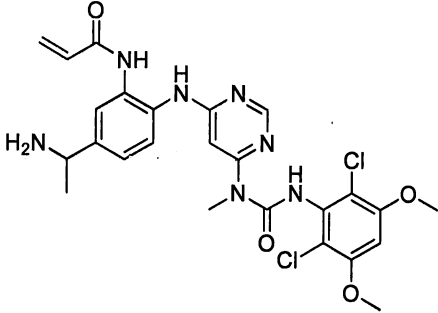
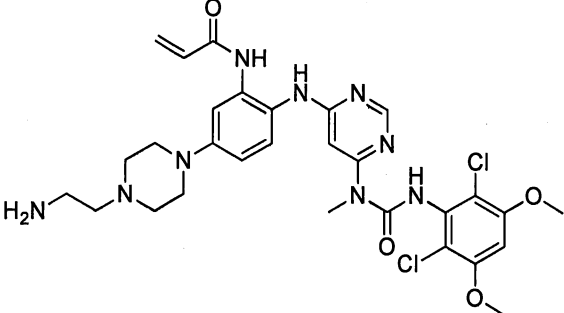
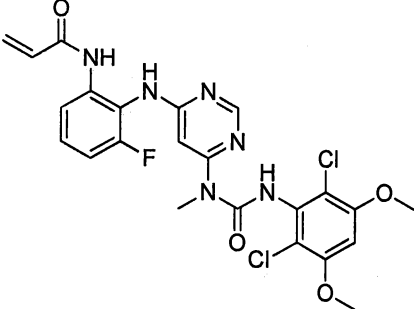
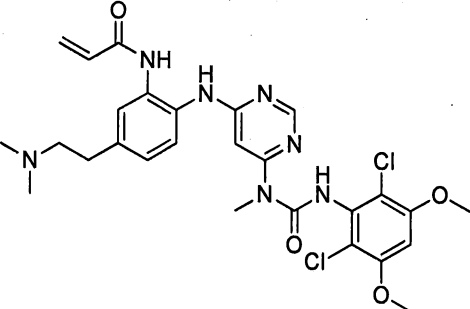
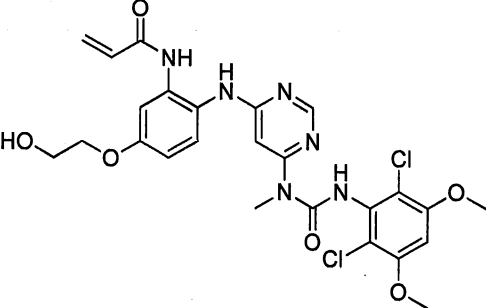
	135	< 0,001	2,027
	136	< 0,001	0,112
	137	< 0,001	>10,0
	139	0,006	>20,0

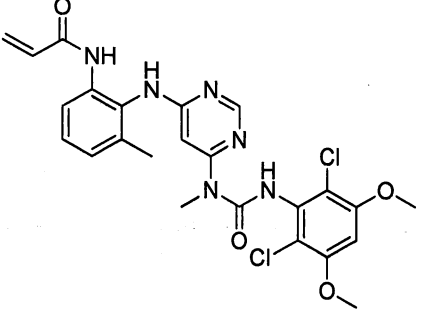
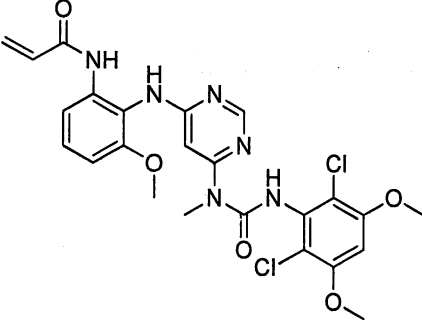
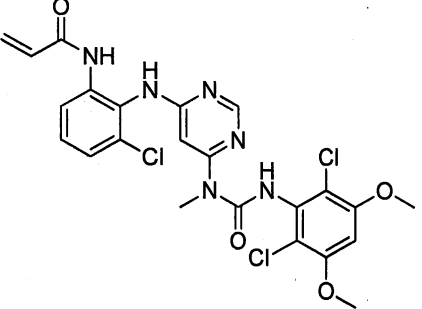
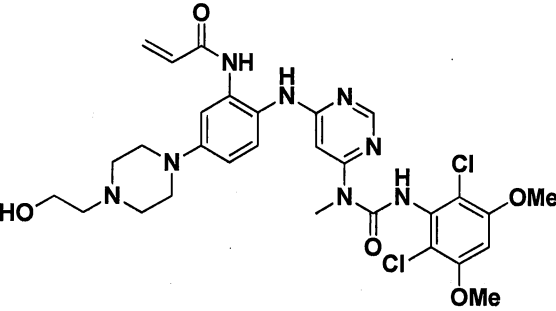
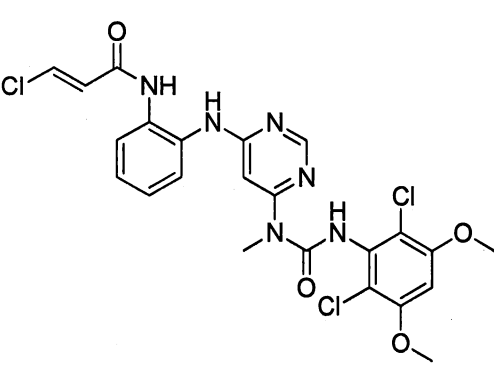
	140	< 0,001	>20,0
	141	0,002	>20,0
	142	< 0,001	>10,0
	143	0,010	0,155

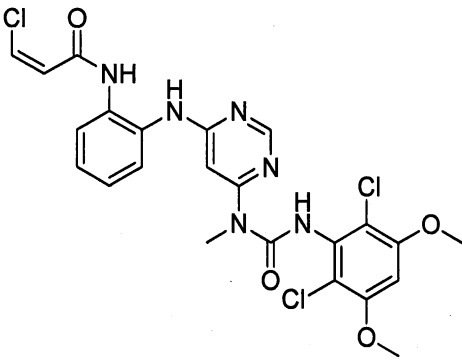
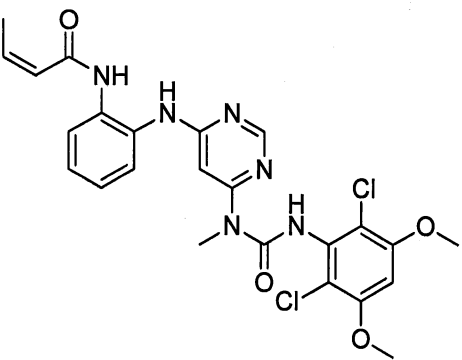
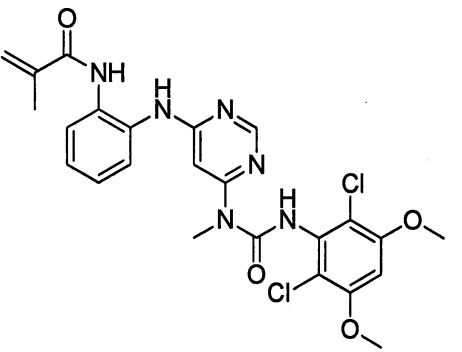
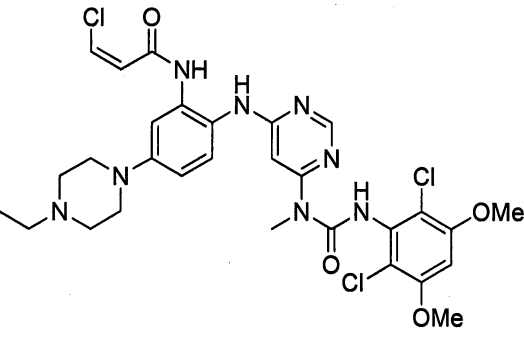
 H₃PO₄	144	< 0,001	0,105
	145	< 0,001	2,190
 TFA	147	< 0,001	5,940
	148	< 0,001	6,440

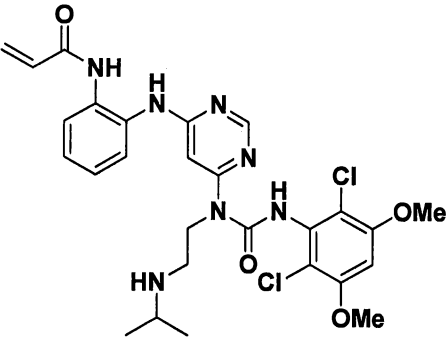
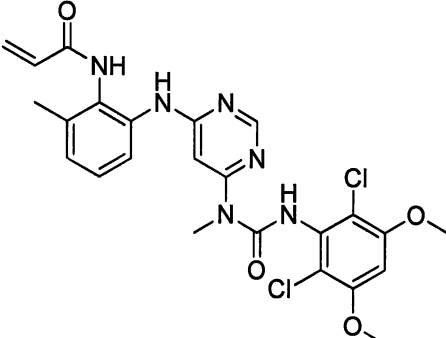
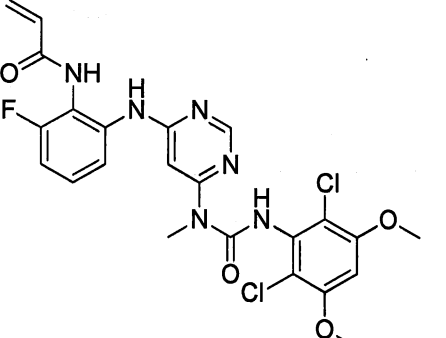
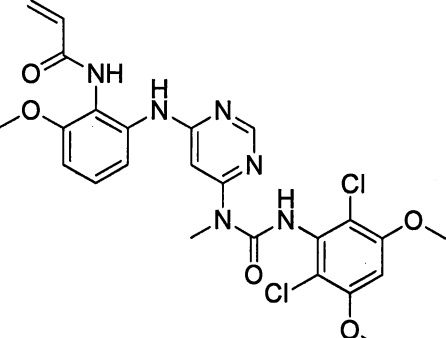
	149	< 0,001	7,700
	150	< 0,001	2,290
	151	< 0,001	0,197
	152	0,014	0,297
	154	< 0,001	0,777

	155	< 0,001	8,030
	156	< 0,001	1,950
	157	< 0,001	0,131
	158	< 0,001	2,152
	159	< 0,001	0,115

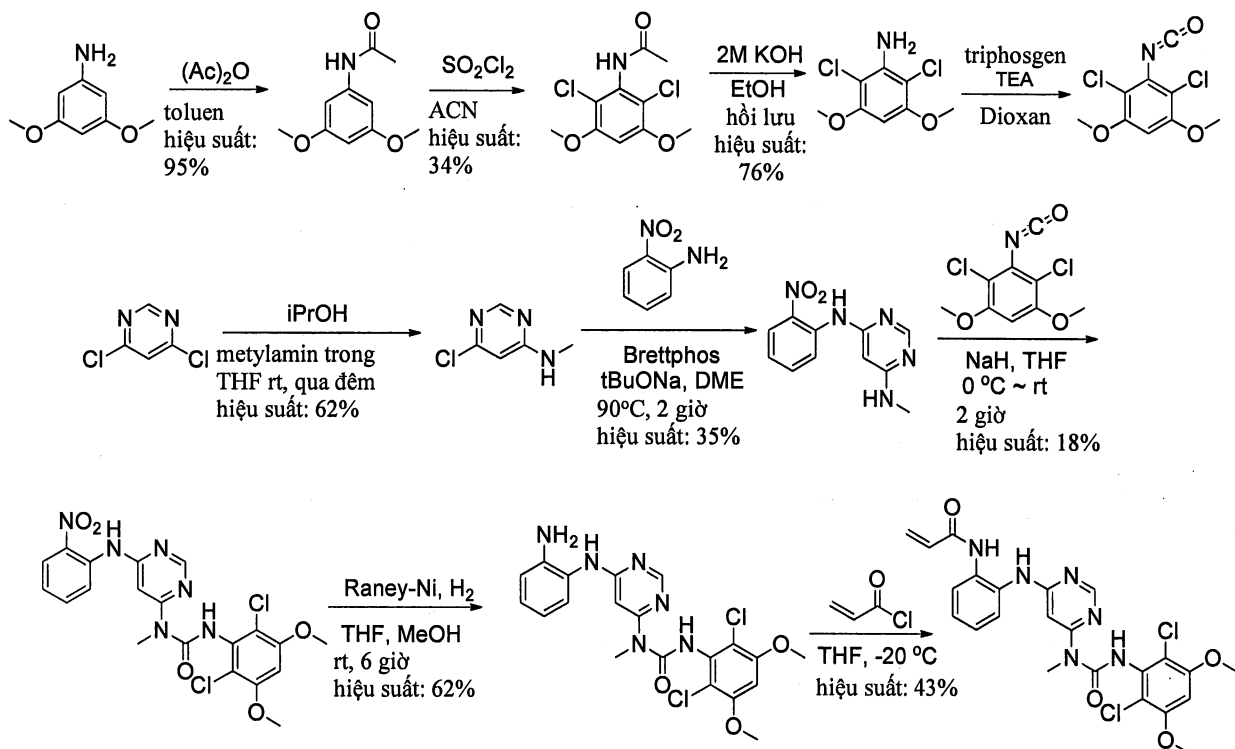
	160	< 0,001	0,660
	161	< 0,001	2,694
	162	< 0,001	>10,0
	163	< 0,001	0,519
	164	< 0,001	3,510

	165	< 0,001	7,370
	166	< 0,001	4,920
	167	< 0,001	> 10,0
	168	< 0,001	1,030
	170	0,008	> 10,0

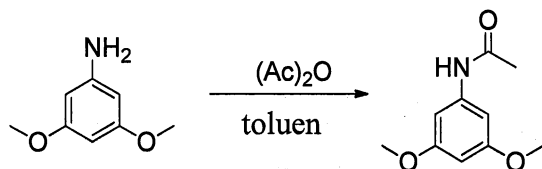
	171	0,003	3,920
	172	0,011	7,370
	175	0,015	> 10,0
	181	< 0,001	0,224

	183	0,180	6,210
	184	0,089	6,475
	185	0,013	>10,0
	186	0,345	>10,0

Quy trình 2A: VÍ DỤ - 100

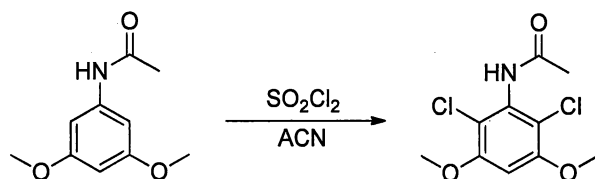


N-(2-{6-[3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-methyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-acrylamide



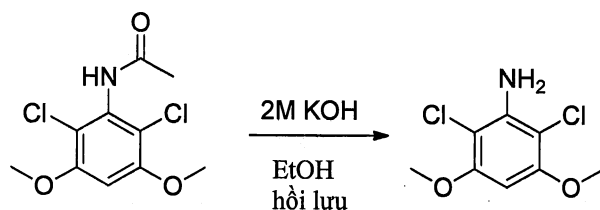
a. N-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-axetamit

Bổ sung anhydrit axetic (14 g, 0,137 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dimethoxy-phenylamin (20 g, 0,131 mol) trong toluen (110 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. PE (55 mL) được bổ sung vào, phần kết tủa được lọc và được rửa bằng PE (100 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (24,2 g, hiệu suất: 95%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,16 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 6,23 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 7,20 (s, 1H).



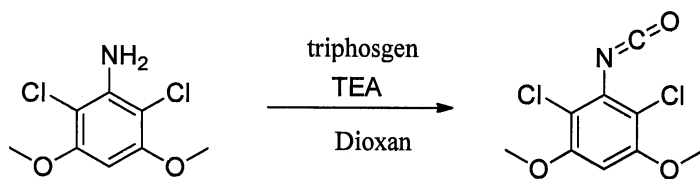
b. N-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-axetamit

Bổ sung sulfuryl clorua (6,9 g, 51,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa N-(3,5-dimetoxy-phenyl)-axetamit (5 g, 25,6 mmol) trong ACN (75 mL) dưới khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ này và được làm nguội bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (40 mL). Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,3 g, hiệu suất: 34%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 6,54 (s, 1H), 6,90 (s, 1H).



c. 2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenylamin

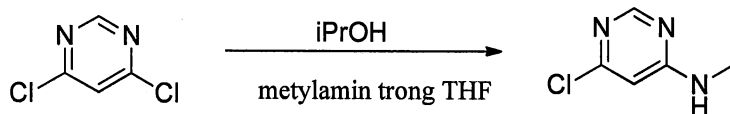
Dung dịch chứa N-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-axetamit (3,6 g, 13,7 mmol) trong EtOH (130 mL) và KOH (2M, 75 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 0°C và được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ này. Kết tủa được lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,3 g, hiệu suất: 76%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,90 (s, 6H), 4,57 (bs, 2H), 6,05 (s, 1H).



d. 2,4-diclo-3-isoxyanato-1,5-dimetoxy-benzen

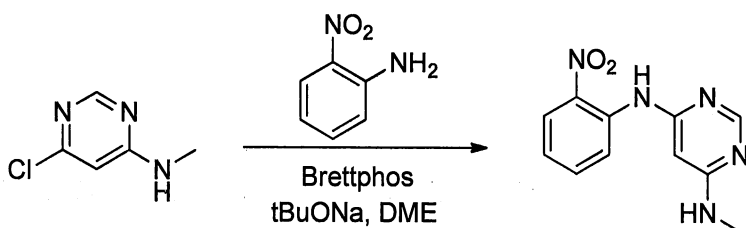
Hỗn hợp chứa 2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenylamin (500 mg, 2,25 mmol), triphosgen (335 mg, 1,12 mmol) và TEA (342 mg, 3,38 mmol) trong dioxan (15 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C trong thời gian 2 giờ dưới vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (450 mg,

hiệu suất: 80%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (s, 6H), 6,42 (s, 1H).



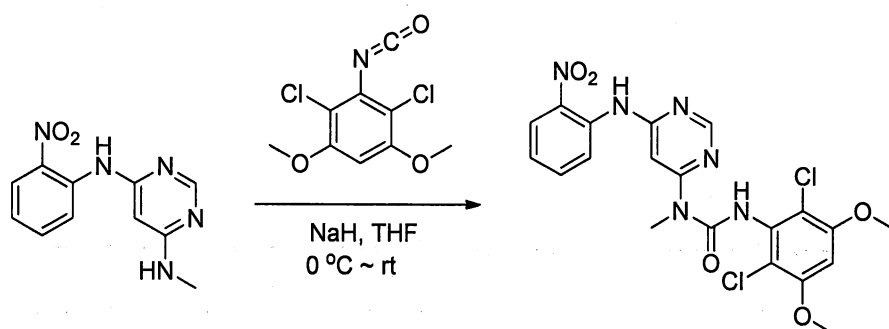
e. (6-Clo-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin

Bổ sung dung dịch chứa metyl amin trong THF (2M, 30 mL, 60 mmol) vào dung dịch chứa 4,6-diclo-pyrimidin (7,45 g, 50 mmol) trong iPrOH (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng $\text{DCM:EtOAc} = 6:1 \sim 1:1$ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,4 g, hiệu suất: 62%) có dạng rắn màu trắng. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,96 (d, 3H), 5,22-5,36 (bs, 1H), 6,35 (s, 1H), 8,35 (s, 1H); MS (ESI): 144 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



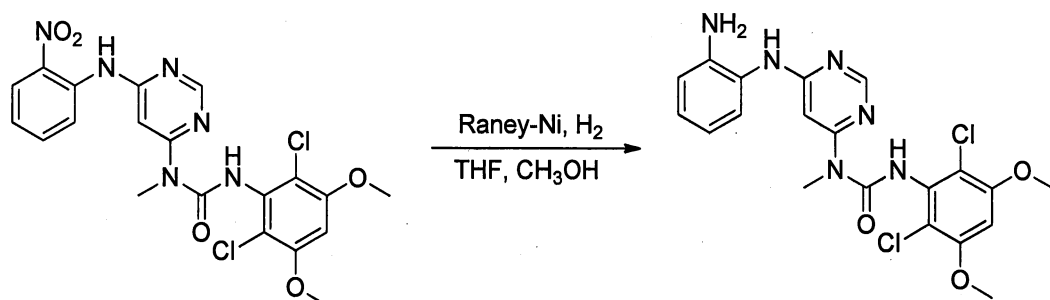
f. N-Metyl-N'-(2-nitro-phenyl)-pyrimidin-4,6-diamin

Hỗn hợp chứa (6-clo-pyrimidin-4-yl)-metyl-amin (1g, 7 mmol), 2-nitro-phenylamin (965 mg, 7 mmol), Brettphos (279 mg, 0,35 mmol) và tBuONa (2 g, 21 mmol) trong DME (50 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng $\text{DCM:EtOAc} = 10:1 \sim 1:1$ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (600 mg, hiệu suất: 35%) có dạng rắn màu vàng. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,94 (d, 3H), 4,99 (bs, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,91 (s, 1H); MS (ESI): 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



g. 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-1-[6-(2-nitro-phenylamino)-pyrimidin- 4-yl]-ure

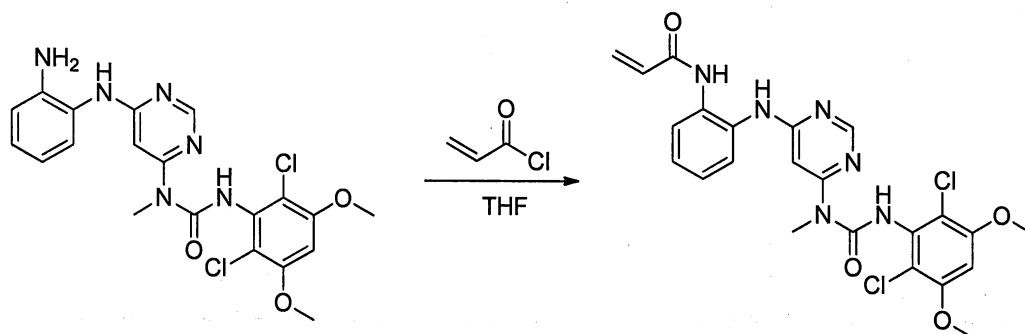
Bổ sung NaH (60%, 60 mg, 1,5 mmol) vào dung dịch chứa N-metyl-N'-(2-nitro-phenyl)-pyrimidin-4,6-diamin (150 mg, 0,61 mmol) trong THF (15 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 2,4-diclo-3-isoxyanato-1,5-dimetoxy- benzen (180 mg, 0,73 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ. Nước (2 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng DCM:EtOAc = 6:1~1:1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (54 mg, hiệu suất: 18%) có dạng rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,38 (s, 3H), 3,93 (s, 6H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 11,78 (s, 1H); MS (ESI): 493 [M+H]⁺.



h. 1-[6-(2-amino-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ure

Bổ sung Raney-Ni (huyền phù trong nước) vào dung dịch chứa 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-1-[6-(2-nitro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-ure (50 mg,

0,1 mmol) trong THF (10 mL) và MeOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ dưới khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (38 mg, hiệu suất: 82%), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,28 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 5,86 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,78-6,87 (m, 3H), 7,16-7,20 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 12,62 (s, 1H); MS (ESI): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

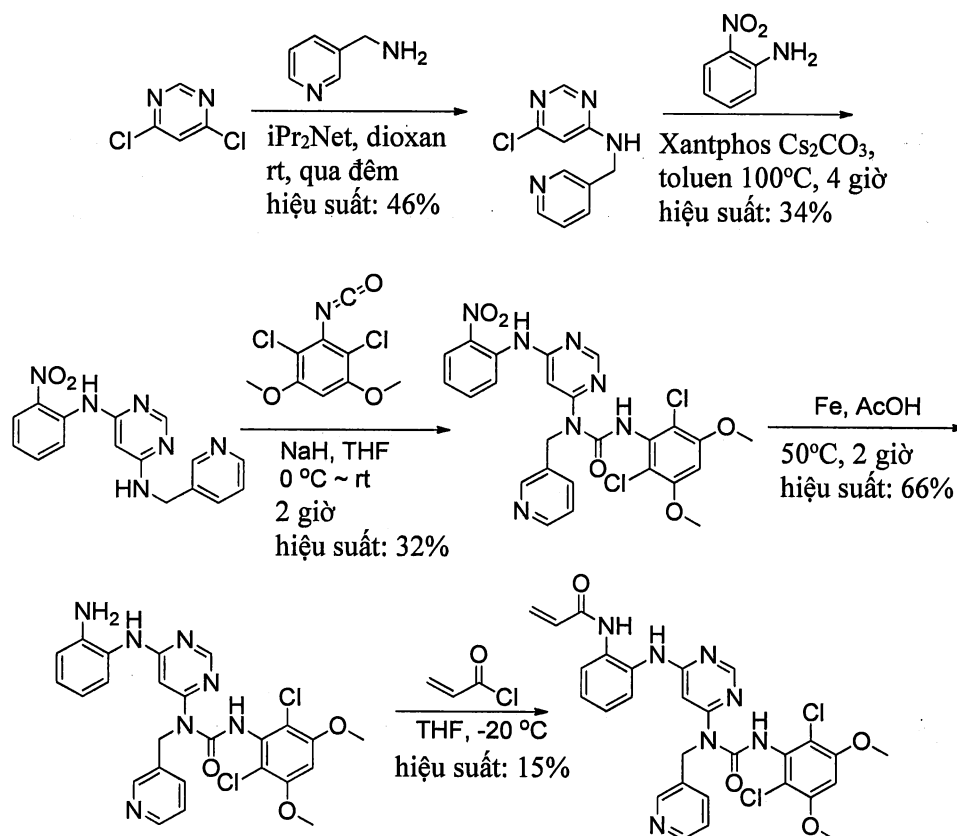


i. N-(2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-acrylamit

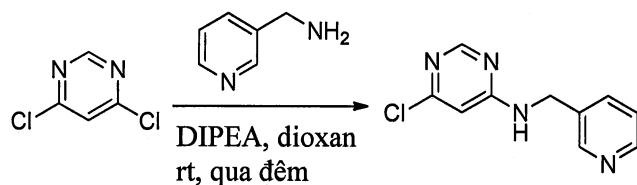
Bổ sung dung dịch chứa acryloyl clorua vào dung dịch chứa 1-[6-(2-amino-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ure (25 mg, 0,05 mmol) trong THF (10 mL) trong THF (20 mg/mL, 0,5 mL, 0,1 mmol) ở nhiệt độ -10°C , và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ này. MeOH (1 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12 mg, hiệu suất: 43%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,26 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,74 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,47-6,54 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,66-7,68 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 11,99 (s, 1H); MS (ESI): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 102, 103 và 105 được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất 100.

Quy trình 2B: Ví dụ – 107

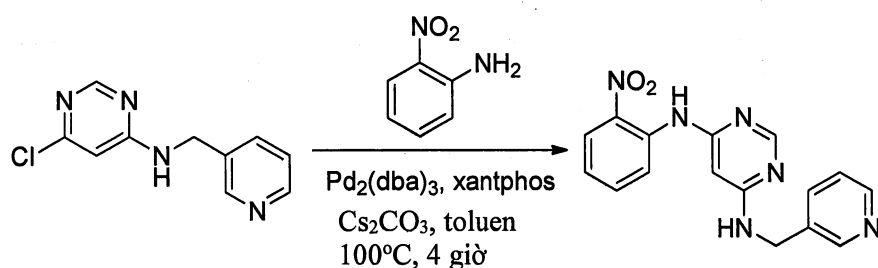


N-(2-{6-[3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-pyridin-3-ylmethyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-acrylamit



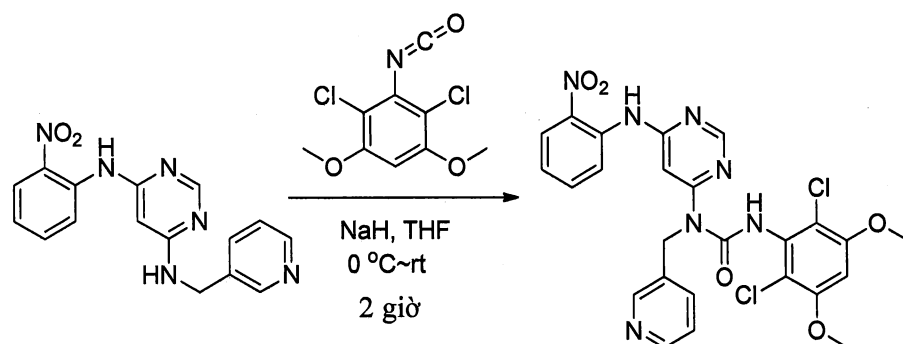
a. (6-Clo-pyrimidin-4-yl)-pyridin-3-ylmetyl-amin

Bổ sung dung dịch chứa pyridin-3-yl-metylamin (745 mg, 6,9 mmol) vào dung dịch chứa 4,6-dichloro-pyrimidin (1 g, 6,71 mmol) trong dioxan (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (680 mg, hiệu suất: 46%). MS (ESI): 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



b. N-(2-Nitro-phenyl)-N'-(pyridin-3-ylmethyl)-pyrimidin-4,6-diamin

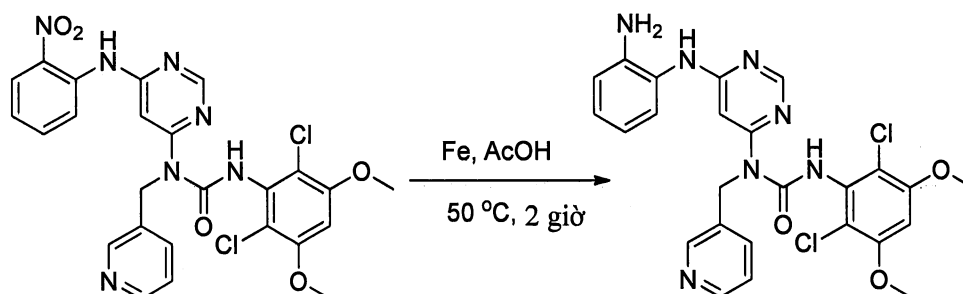
Hỗn hợp được khử khí chứa (6-clo-pyrimidin-4-yl)-pyridin-3-ylmetyl-amin (300 mg, 1,36 mmol), 2-nitro-phenylamin (188 mg, 1,36 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (128 mg, 0,14 mmol), Xantphos (161 mg, 0,28 mmol) và Cs_2CO_3 (913 mg, 2,8 mmol) trong toluen (10 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (150 mg, hiệu suất: 34%). MS (ESI): 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



c. 3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-[6-(2-nitro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-pyridin-3-ylmethyl-urea

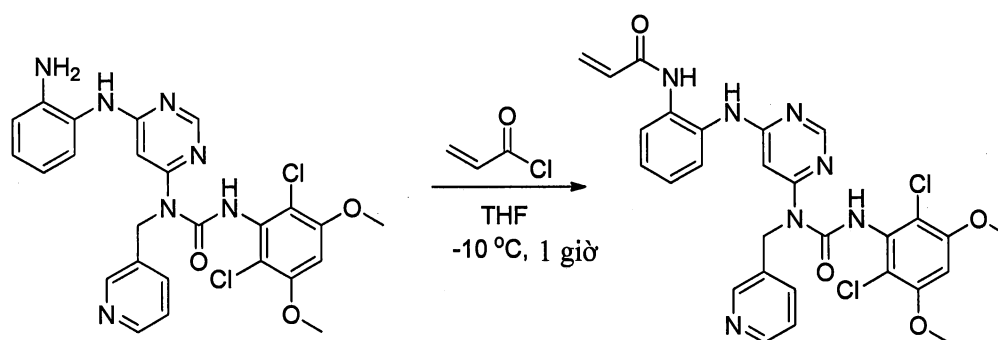
Bổ sung NaH (60%, 48 mg, 1,2 mmol) vào dung dịch chứa N-(2-nitro-phenyl)-N'-(pyridin-3-ylmethyl)-pyrimidin-4,6-diamin (150 mg, 0,467 mmol) trong THF (15 mL) ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 2,4-dichloro-3-isocyanato-1,5-dimethoxy-benzen (quy trình 2A, các bước từ a đến d; 180 mg, 0,73 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ. Nước (2 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp

chất nêu ở đề mục này (85 mg, hiệu suất: 32%). MS (ESI): 570 [M+H]⁺.



d. 1-[6-(2-Amino-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-pyridin-3-ylmethyl-ure

Hỗn hợp chứa 3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-[6-(2-nitro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-pyridin-3-ylmethyl-ure (85 mg, 0,149 mmol) và Fe (84 mg, 1,5 mmol) trong AcOH (5 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc *trong chân không* để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (53 mg, hiệu suất: 66%). MS (ESI): 540 [M+H]⁺.

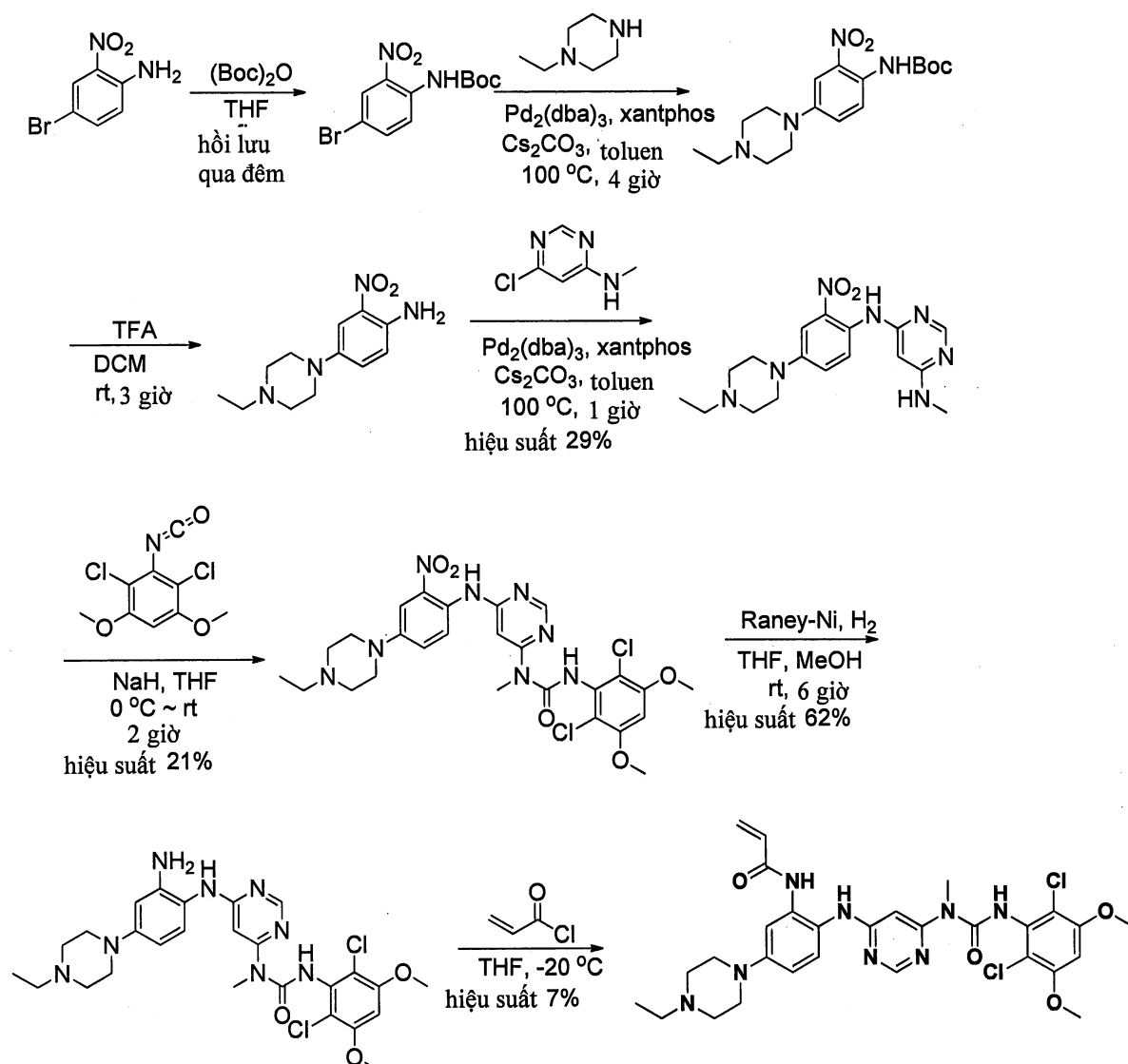


e. N-(2-{6-[3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-pyridin-3-ylmethyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-acrylamit

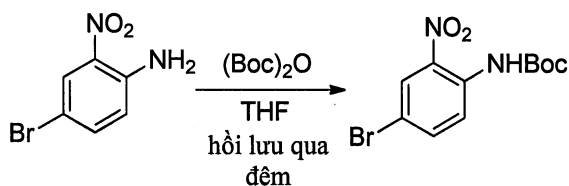
Bổ sung dung dịch chứa acryloyl clorua trong THF (20 mg/mL, 0,5 mL, 0,1 mmol) vào dung dịch chứa 1-[6-(2-amino-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-pyridin-3-ylmethyl-ure (53 mg, 0,1 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ -10°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ này. MeOH (1 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở

đề mục này (9 mg, hiệu suất: 15%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,84 (s, 6H), 5,01 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,10 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,09-7,24 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 8,31-8,34 (m, 2H), 8,40-8,42 (m, 1H), 12,60 (s, 1H); MS (ESI): 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Quy trình 2C: Ví dụ – 108

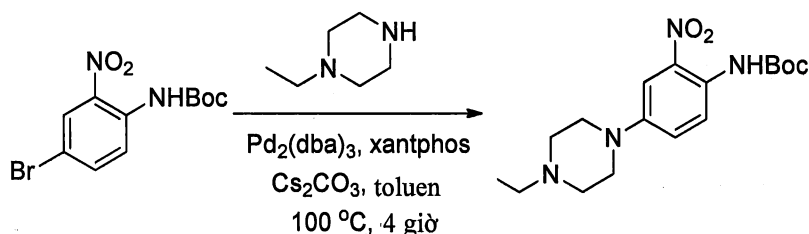


N-(2-(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-ureido)-pyrimidin-4-ylamino)-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)-phenyl)-acrylamit



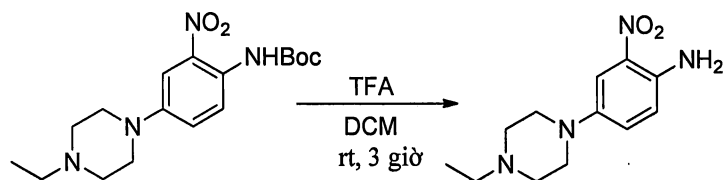
a. tert-butyl 4-brom-2-nitrophenylcarbamate

Hỗn hợp chứa 4-brom-2-nitroanilin (4 g, 18,4 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4,4 g, 20,24 mmol) trong THF (50 mL) được gia nhiệt dưới nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng PE:EtOAc = 20:1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,4 g, hiệu suất: 93%). MS (ESI): 317, 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



b. tert-butyl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenylcarbamate

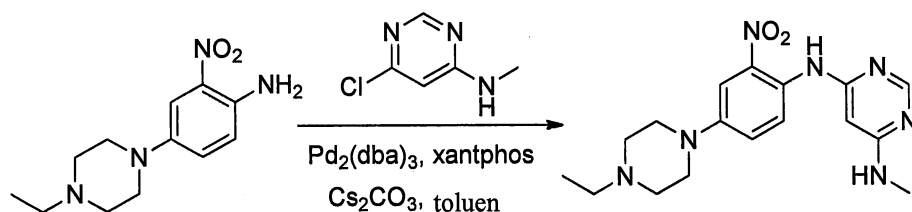
Hỗn hợp được khử khí chứa tert-butyl 4-brom-2-nitrophenylcarbamate (5,4 g, 17 mmol), 1-ethylpiperazin (2,91 g, 25,5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,1 g, 3,4 mmol), xantphos (3,92 g, 6,8 mmol) và Cs_2CO_3 (11,1 g, 34 mmol) trong toluen (85 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng MeOH: DCM = 1:50~1:20 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,3 g, hiệu suất: 55%). MS (ESI): 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



c. 4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-2-nitroanilin

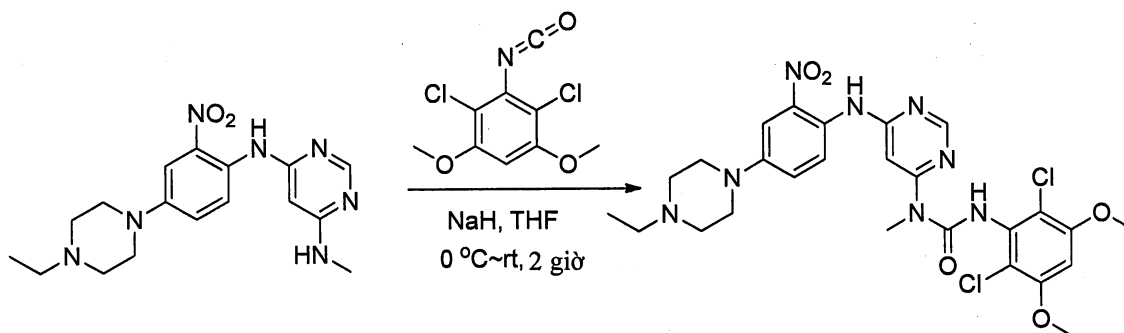
Bổ sung TFA (20 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenylcarbamate (3,3 g, 9,43 mmol) trong DCM (50 mL) ở nhiệt độ 0°C , hỗn

hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở rt. Sau khi loại bỏ tất cả các chất dễ bay hơi trong chân không, cặn được hòa tan lại trong DCM, được trung hòa bằng K_2CO_3 bão hòa trong nước và được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,1 g, hiệu suất: 90%), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,02 (t, 3H), 2,36 (q, 2H), 2,47-2,49 (m, 4H) 2,97-3,00 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H); MS (ESI): 251 $[M+H]^+$.



d. N^4 -(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenyl)- N^6 -methylpyrimidin-4,6-diamin

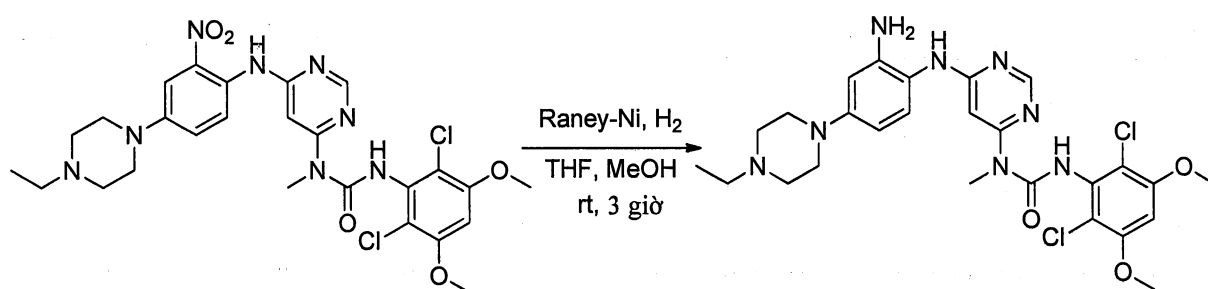
Hỗn hợp được khử khí chứa 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitroanilin (2,1 g, 8,4 mmol), 6-clo- N -methylpyrimidin-4-amin (Quy trình 2A, bước e; 1,2 g, 8,4 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,54 g, 1,68 mmol), xantphos (1,94 g, 3,36 mmol) và Cs_2CO_3 (5,48 g, 16,8 mmol) trong toluen (45 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ $100^\circ C$ trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid rửa giải bằng MeOH: DCM = 1:40~1:20 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (870 mg, hiệu suất: 29%). MS (ESI): 358 $[M+H]^+$.



e. 3-(2,6-diclo-3,5-dimethoxyphenyl)-1-(6-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1-methylurea

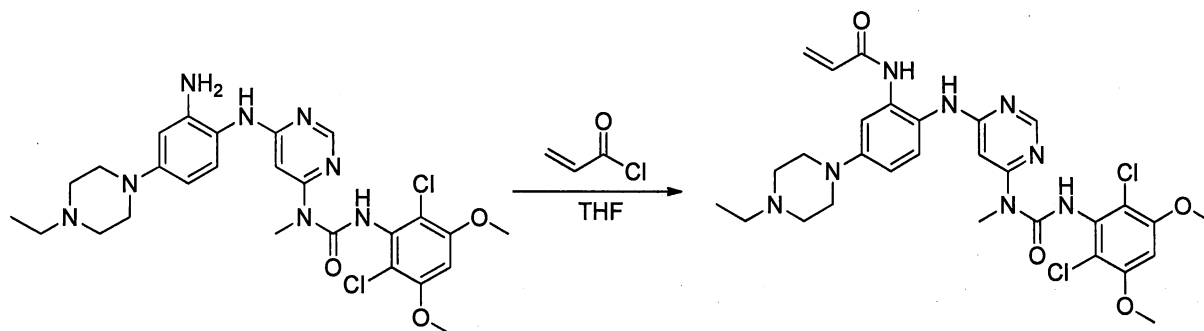
Bổ sung NaH (60%, 200 mg, 5 mmol) vào dung dịch chứa N^4 -(4-(4-ethylpiperazin-

1-yl)-2-nitrophenyl)-N6-methylpyrimidin-4,6-diamin (870 mg, 2,44 mmol) trong THF (15 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 2,4-diclo-3-isoxyanato-1,5-dimetoxybenzen (Quy trình 2A, các bước từ a đến d; 908 mg, 3,66 mmol) trong THF được bổ sung từng giọt ở 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước (2 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc và được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (330 mg, hiệu suất: 21%) có dạng dầu màu đỏ. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (t, 3H), 3,01 (t, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,41-3,49 (m, 5H), 3,73-3,80 (m, 4H), 3,92 (s, 6H), 6,27 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,28 (br s, 1H), 12,05 (br s, 1H); MS (ESI): 605 [M+H]⁺.



f. 1-(6-(2-Amino-4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylurea

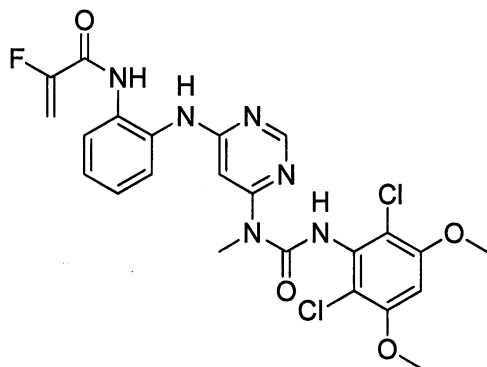
Bổ sung Raney-Ni (huyền phù trong nước) vào dung dịch chứa 3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-(6-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1-methylurea (330 mg, 0,546 mmol) trong THF (20 mL) và MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ dưới khí hydro (1 atm). Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc. Cặn được rửa hai lần với MeOH để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (280 mg, độ tinh khiết: 90%), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (ESI): 575 [M+H]⁺.



g. N-(2-(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-ylamino)-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bổ sung dung dịch chứa acryloyl clorua trong THF (20 mg/mL, 2 mL, 0,44 mmol) vào dung dịch chứa 1-(6-(2-amino-4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylure (280 mg, độ tinh khiết: 90%, 0,44 mmol) trong THF (30 mL) ở nhiệt độ -10°C , và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ này. MeOH (1 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế và TLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 7%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (t, 3H), 2,65 (q, 2H), 2,62-2,68 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,36-3,38 (m, 4H), 3,91 (s, 6H), 5,76 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,52 (s, 1H); MS (ESI): 629. $[\text{M}+\text{H}]^+$.

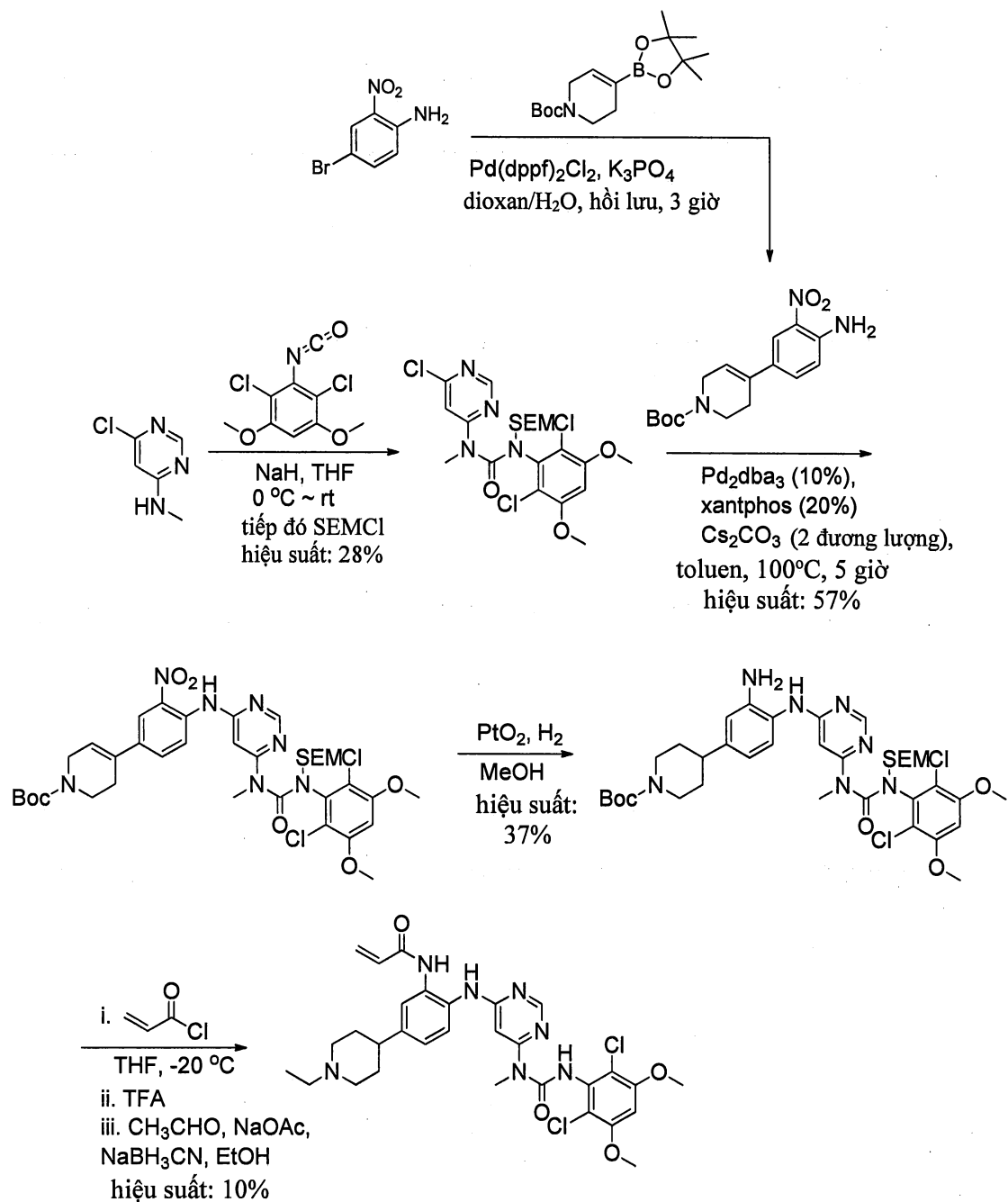
Ví dụ – 110



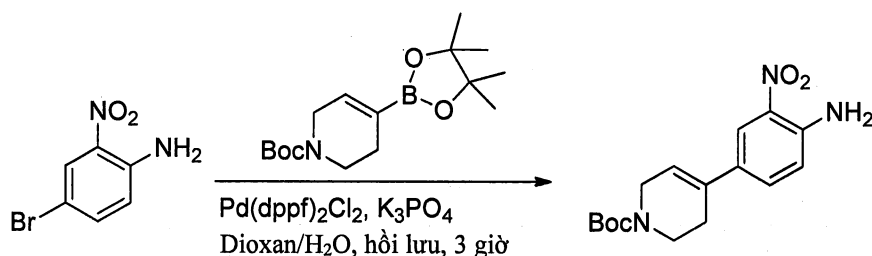
N-(2-(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxypheyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-2-floacrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2A (Ví dụ 100), bước cải biến (i) theo quy trình sau đây: bổ sung dung dịch chứa axit 2-floacrylic (50 mg, 0,56 mmol) trong cloroform (50 mL) vào dung dịch chứa 1-[6-(2-amino-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxypheyl)-1-metyl-ure (130 mg, được trộn với tetraclo anilin) và DCC (118 mg, 0,56 mmol) trong cloroform (100 mL) ở 0°C, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (1 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh chế bằng cột pha đảo và TLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4 mg, hiệu suất: 5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,78 (dd, 1H), 5,21 (dd, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,25 (s, 3H); MS (ESI): 535 [M+H]⁺.

Quy trình 2E: Ví dụ - 111

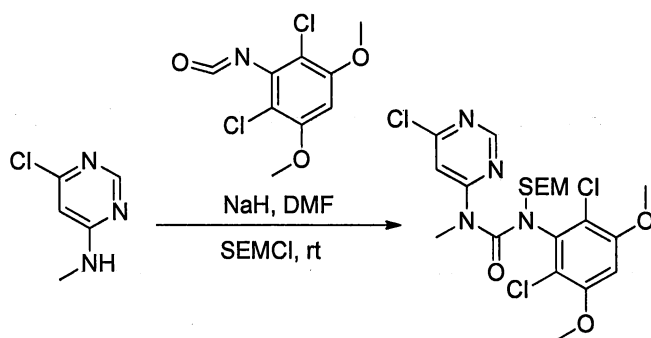


N-(2-(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-ylamino)-5-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)acrylamit



a. tert-butyl 4-(4-amino-3-nitrophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

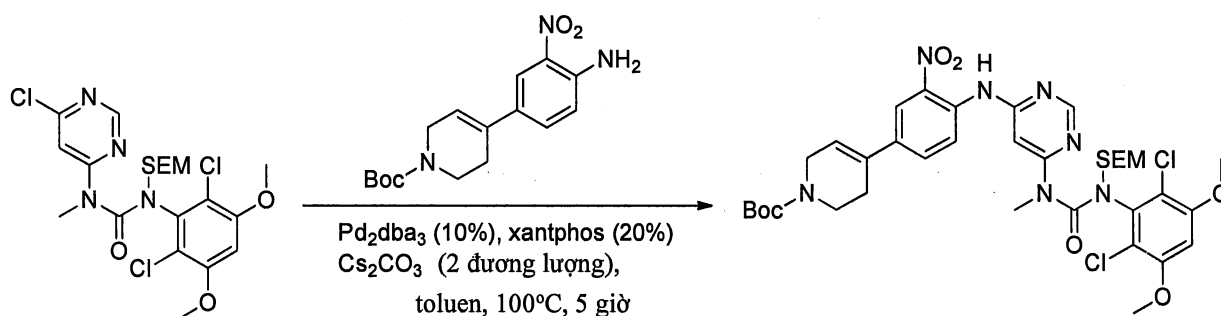
Bổ sung Pd(dppf)₂Cl₂ (337 mg, 0,46 mmol) vào hỗn hợp được khử khí chứa 4-brom-2-nitroanilin (1 g, 4,6 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (1,42 g, 4,6 mmol), trikali phosphat trihydrat (3,9 g, 14,64 mmol) trong dioxan và nước (30 mL, 8:1). Hỗn hợp được hồi lưu lại ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 3 giờ. Việc lọc và cô đặc tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,1 g, hiệu suất: 75%). MS (ESI): 320 [M+H]⁺.



b. 1-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)ure

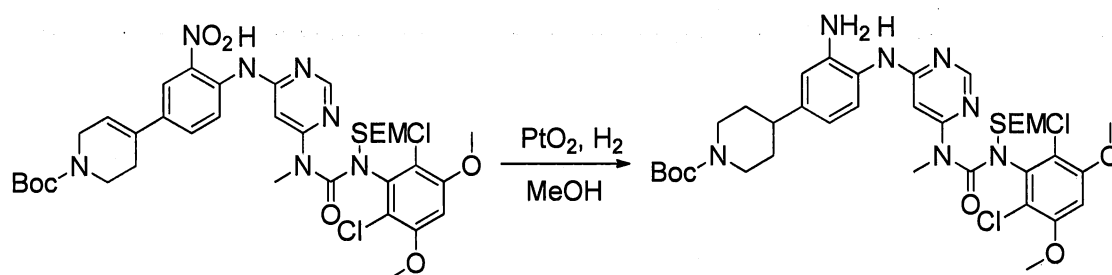
Bổ sung NaH (60%, 193 mg, 4,81 mmol) vào dung dịch chứa 6-clo-N-metylpyrimidin-4-amin (Quy trình 2A, bước e; 460 mg, 3,21 mmol) trong DMF (15 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 2,4-diclo-3-isoxyanato-1,5-dimetoxybenzen (Quy trình H, bước a-d; 1,03 g, 4,17 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. SEMCl (804 mg, 4,81 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. NH₄Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn

hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được lọc. Dịch lọc được bay hơi dưới chân không để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (470 mg, hiệu suất: 28%). MS (ESI): 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



c. tert-butyl-(4-(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)ureido)pyrimidin-4-ylamino)-3-nitrophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

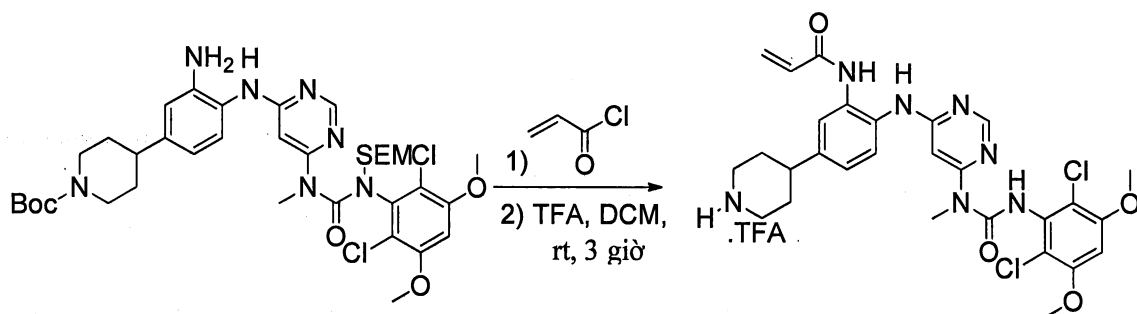
Hỗn hợp được khử khí chứa 1-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)ure (470 mg, 0,9 mmol), tert-butyl 4-(4-amino-3-nitrophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (320 mg, 1 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 mg, 0,1 mmol), xantphos (115 mg, 0,2 mmol) và Cs_2CO_3 (652 mg, 2 mmol) trong toluen (10 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (400 mg, hiệu suất: 57%). MS (ESI): 804 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



d. tert-butyl-4-(3-amino-4-(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-((2-

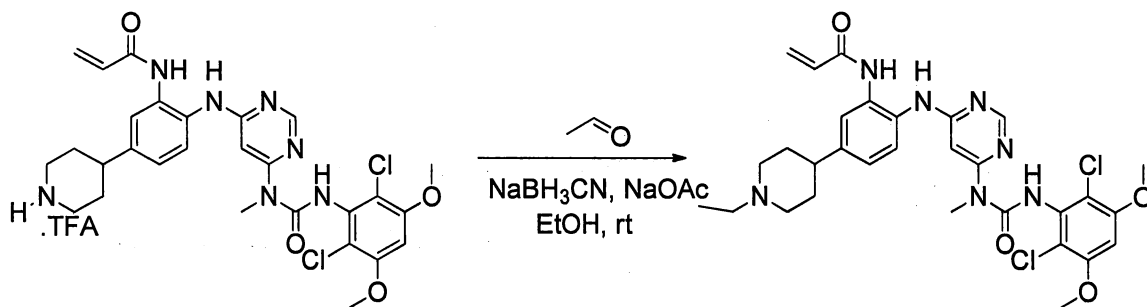
(trimetylsilyl)etoxy)metylureido)pyrimidin-4-ylamino)phenyl)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung PtO_2 (38 mg, 10% khối lượng) vào dung dịch chứa tert-butyl-4-(4-(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metylureido)pyrimidin-4-ylamino)-3-nitrophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (380 mg, 0,473 mmol) trong MeOH (10 mL) và một giọt clobenzen ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp tạo thành được khuấy dưới khí nitơ (1 atm) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (130 mg, hiệu suất: 37%). MS (ESI): 776 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



e. Muối N-(2-(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-ylamino)-5-(piperidin-4-yl)phenyl)acrylamit TFA

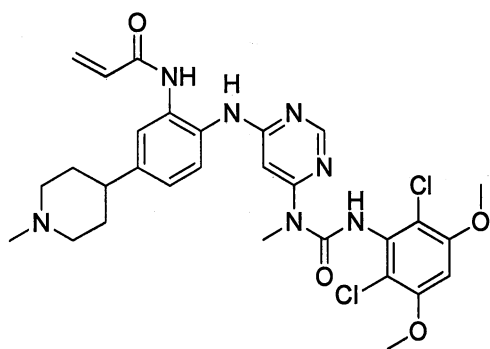
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa acryloyl clorua (10 mg/mL, 1,7 mL, 0,19 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl-4-(3-amino-4-(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metylureido)pyrimidin-4-ylamino)phenyl)piperidin-1-carboxylat (130 mg, 0,168 mmol) trong THF (15 mL) ở nhiệt độ -10°C , và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. MeOH (5 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Cặn trong DCM (2 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp chứa DCM/TFA (2/1, thể tích/thể tích, 3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và tiếp đó được cô đặc dưới chân không. Cặn (50 mg, lượng tử) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



f. N-(2-(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-ylamino)-5-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)acrylamit

Bổ sung NaOAc (4 mg, 0,05 mmol) và axetaldehyt chứa nước (1 mL, 0,9 mmol, 40%) vào dung dịch chứa muối N-(2-(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-ylamino)-5-(piperidin-4-yl)phenyl)acrylamit TFA (35 mg, 0,049 mmol) trong EtOH (1 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, NaBH₃CN (12 mg, 0,18 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ nữa. Sau khi loại bỏ tất cả các chất dễ bay hơi trong chân không, cặn được phân chia giữa DCM và nước. Lớp chứa nước được chiết hai lần bằng cloroform. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được lọc. Dịch lọc được bay hơi dưới chân không để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3 mg, hiệu suất: 10%). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,38 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,46-6,35 (m, 3H), 5,81 (d, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,26 (q, 2H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,43 (t, 3H); MS (ESI): 628 [M+H]⁺.

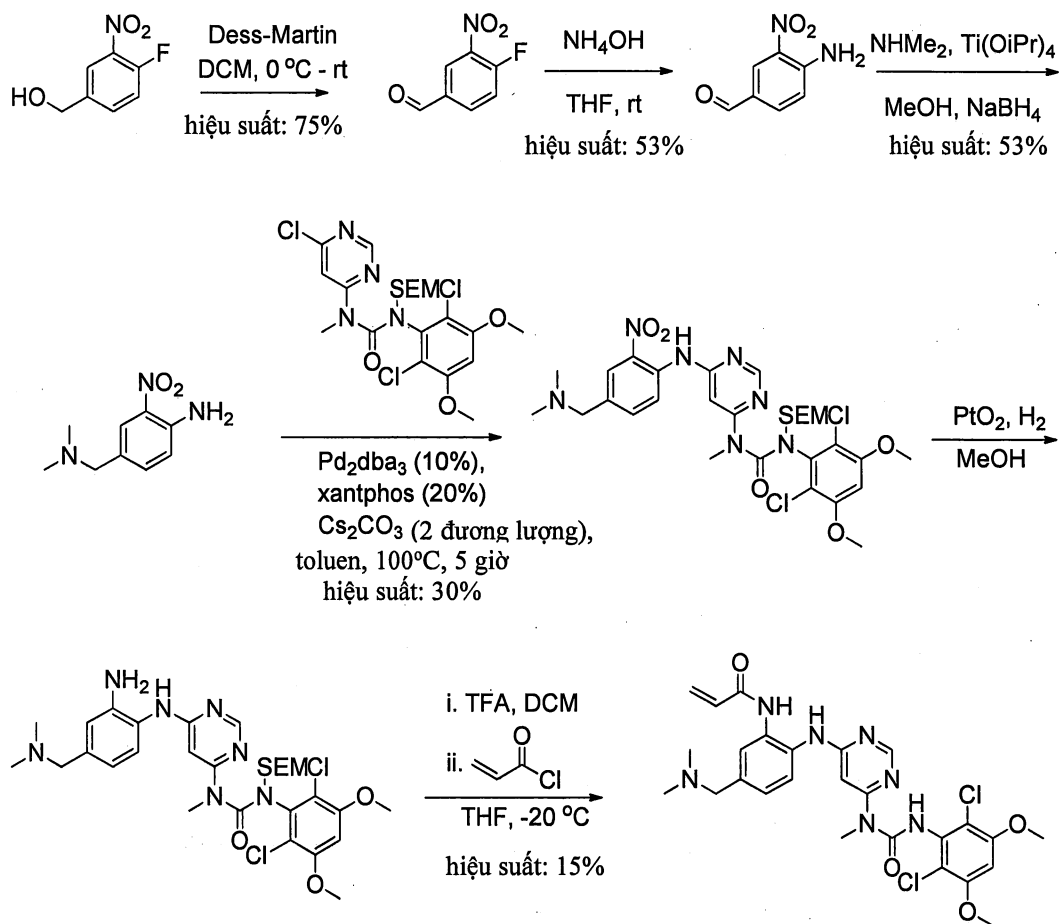
Ví dụ – 112



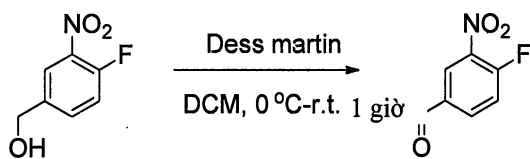
N-(2-(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-ylamino)-5-(1-metylpiiperidin-4-yl)phenyl)acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2E (Ví dụ 111), formaldehyt thay thế trong bước (f) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,5 mg, hiệu suất: 11,6%). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,34-6,22 (m, 3H), 5,68 (d, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 4H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H); MS (ESI): 614 [M+H]⁺.

Quy trình 2F: Ví dụ - 113

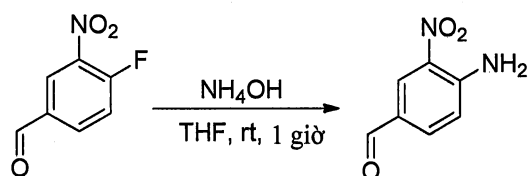


N-(2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-5-dimetylaminometyl-phenyl)-acrylamit



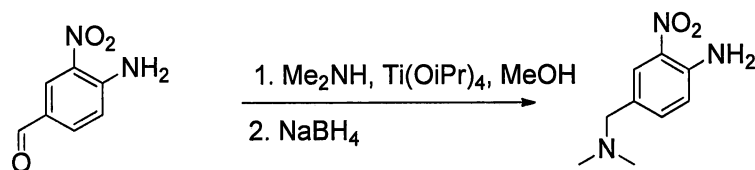
a. 4-Flo-3-nitro-benzaldehyt

Bổ sung chất phản ứng Dess-Martin (3,0 g, 7 mmol) vào dung dịch khuấy chứa (4-flo-3-nitro-phenyl)-metanol (750 mg, 4,4 mmol) trong DCM (40 mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. TLC cho thấy sự biến mất của nguyên liệu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng 10% NaHCO₃ và 10% dung dịch Na₂S₂O₃ trong nước và lớp DCM được tách và rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (570 mg, hiệu suất: 75%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,09 (d, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,97 (m, 1H).



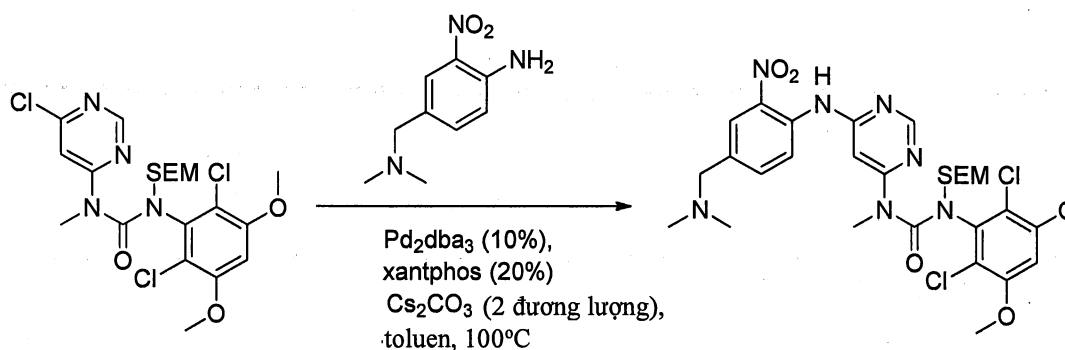
b. 4-Amino-3-nitrobenzaldehyt

Bổ sung NH₄OH (5 mL) vào dung dịch chứa 4-flo-3-nitro-benzaldehyt (570 mg, 3,3 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Chất rắn màu vàng tạo thành được thu lại và được rửa với nước, được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (300 mg, hiệu suất: 53%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,18 (br s, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H).



c. 4-Dimethylaminomethyl-2-nitro-phenylamin

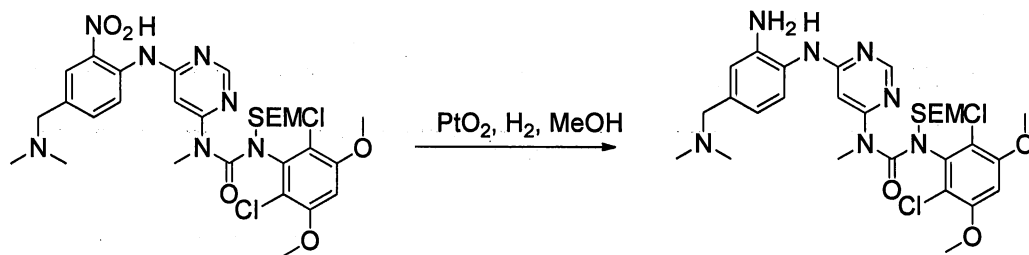
Bổ sung $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1,15 g, 4 mmol) vào dung dịch khuấy chứa dimethylamin (4,0 mL, 2 M, 8,0 mmol) trong MeOH (4 mL) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Tiếp đó 4-amino-3-nitro-benzaldehyt (160 mg, 1,0 mmol) trong MeOH (2 mL) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó NaBH_4 (78 mg, 2 mmol) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. LCMS thể hiện đỉnh sản phẩm chính. Dung dịch được pha loãng bằng EtOAc (60 mL) và được rửa bằng nước (2 x 100 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Dung dịch được bay hơi đến khô và 130 mg sản phẩm thô được thu lại, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 7,31 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,12 (s, 6H).



d. 1-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-3-[6-(4-dimethylaminometyl-2-nitro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-metyl-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure

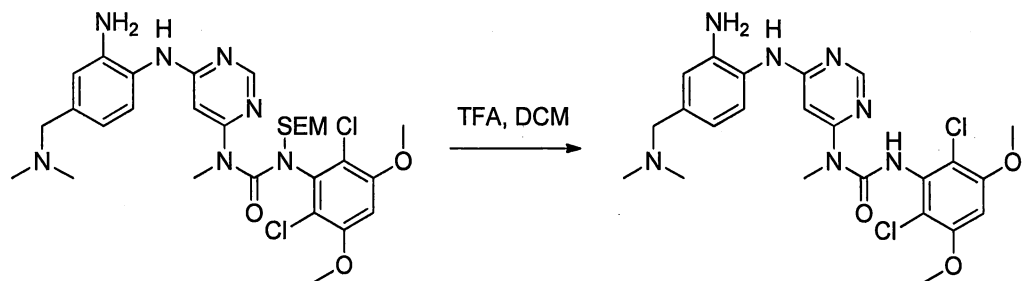
Bổ sung 4-dimethylaminometyl-2-nitro-phenylamin (100 mg, 0,5 mmol), Cs_2CO_3 (400 mg, 1,25 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg, 0,05 mmol), xantphos (90 mg, 0,15 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 1-(6-clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure (quy trình L, bước b; 260 mg, 0,5 mmol) trong toluen (5 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. LCMS thể hiện đỉnh sản phẩm chính. Dung dịch được bay hơi bằng silicagel và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid rửa giải bằng EtOAc (w/(0,5% TEA):MeOH (w/0.5% TEA) = 10~10:0.5 để thu được sản phẩm mong

muối (100 mg, hiệu suất: 30%). MS (ESI): 680 $[M+H]^+$.



e. [6-(2-Amino-4-dimethylaminomethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-methyl-3-(2-trimethylsilyl-etoxy-methyl)-ure

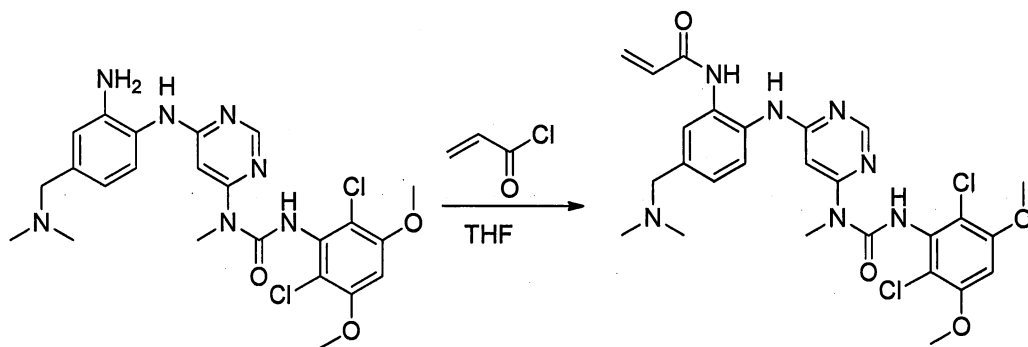
Bổ sung 4 giọt clobenzen và tiếp đó là PtO_2 (30 mg, 30% khối lượng) vào dung dịch khuấy chứa 1-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-3-[6-(4-dimethylaminomethyl-2-nitro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-metyl-1-(2-trimethylsilyl-etoxy-methyl)-ure (100 mg, 0,15 mmol) trong MeOH (10 mL). Dung dịch được khuấy dưới khí nito ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc. Cặn được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): 650 $[M+H]^+$.



f. 1-[6-(2-Amino-4-dimethylaminomethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-metyl-ure

Bổ sung TFA (10 mL) vào dung dịch khuấy chứa 1-[6-(2-amino-4-dimethylaminomethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-metyl-3-(2-trimethylsilyl-etoxy-methyl)-ure trong DCM khan (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. LCMS thể hiện đỉnh sản phẩm chính. Dung dịch được bay hơi đến khô, được pha loãng bằng DCM (40 mL) và được rửa bằng 10% Na_2CO_3 bão hòa (10 mL). Lốp DCM được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Việc cô đặc trong chân không tạo ra sản phẩm.

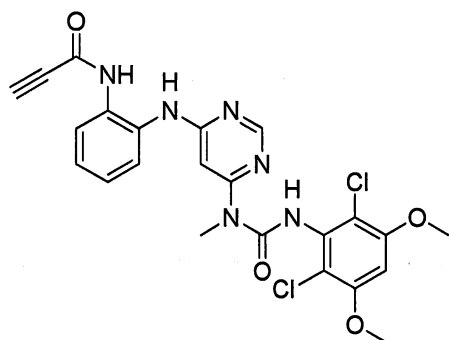
phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (10% MeOH/DCM bằng 0,5% Et₃N) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (45 mg, hiệu suất: 58% trong hai bước). MS (ESI): 520 [M+H]⁺.



g. N-(2-{6-[3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido]-pyrimidin-4-ylamino}-5-dimethylaminomethyl-phenyl)-acrylamit

Bổ sung acryloyl clorua (30 mg, 0,33 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 1-[6-(2-amino-4-dimethylaminomethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-ure (45 mg, 0,11 mmol) trong THF (40 mL) ở nhiệt độ -10°C trong THF (3 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong thời gian 5 giờ. LCMS thể hiện đỉnh sản phẩm chính. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng MeOH (3 mL) và được bay hơi. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (nước/ACN trong điều kiện NH₄HCO₃) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6 mg, hiệu suất: 15%). ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,25 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,33-6,20 (m, 3H), 5,67 (dd, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,43 (s, 2H) 3,22 (s, 3H), 2,20 (s, 6H); MS (ESI): 574 [M+H]⁺.

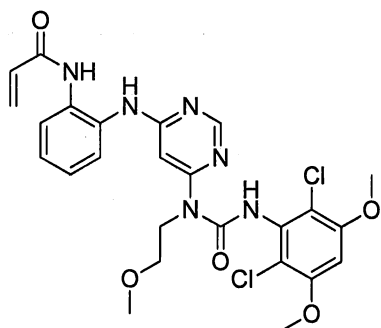
Ví dụ – 114



N-(2-(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-ylamino)phenyl)propiolamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2C (Ví dụ 108) bước cải biến (g) theo quy trình dưới đây: bổ sung dung dịch chứa axit propiolic (16 mg, 0,22 mmol) vào dung dịch chứa 1-[6-(2-amino-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ure (50 mg, 0,108 mmol) và DCC (46 mg, 0,22 mmol) trong cloroform (50 mL) trong cloroform (50 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (1 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc và căn được tinh chế bằng cột pha đảo và TLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5 mg, hiệu suất: 9,1%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,04 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,35 (s, 3H); MS (ESI): 515 [M+H]⁺

Ví dụ – 116

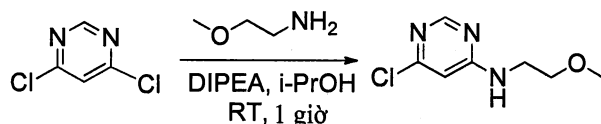


N-(2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-(2-metoxy-etyl)-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 1-(6-clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-(2-metoxy-etyl)-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure thay thế (việc điều chế được thể hiện dưới đây) trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (40 mg, hiệu suất: 16% trong năm bước). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 9,71

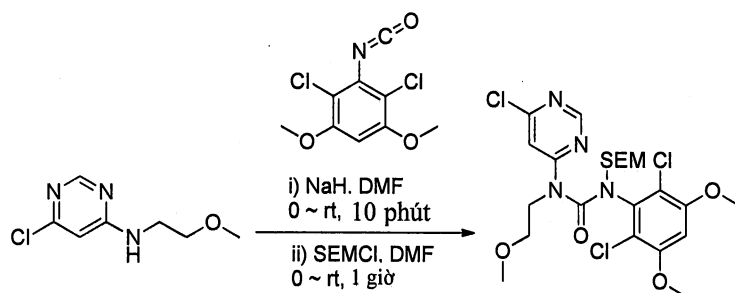
(s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,56 (t, 2H), 3,24 (s, 3H); MS (ESI): 437 [M+H]⁺.

Điều chế hợp chất 1-(6-Clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-(2-metoxy-etyl)-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure:



a. (6-Clo-pyrimidin-4-yl)-(2-metoxy-etyl)-amin

Bổ sung dung dịch chứa 2-metoxy-etylamin (1,13 g, 15 mmol) vào dung dịch chứa 4,6-diclo-pyrimidin (2 g, 14 mmol) trong iPrOH (70 mL) và DIPEA (1,94 g, 15 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,95 g, hiệu suất: 82%). MS (ESI): 188 [M+H]⁺.

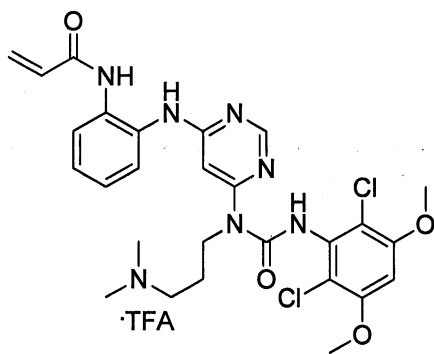


b. 1-(6-Clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-(2-metoxy-etyl)-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure

Bổ sung NaH (60%, 96 mg, 2,4 mmol) vào dung dịch chứa (6-clo-pyrimidin-4-yl)-(2-metoxy-etyl)-amin (300 mg, 1,6 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 1-isoxyanato-3,5-dimetoxy-benzen (590 mg, 2,4 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được

khuấy trong thời gian 30 phút. SEMCl (400 mg, 2,4 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. NH₄Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (720 mg, hiệu suất: 78%). MS (ESI): 565 [M+H]⁺.

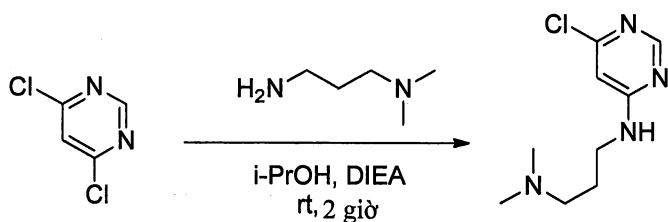
Ví dụ – 120



Axit N-(2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-(3-dimetyl-amino-propyl)-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-acrylamit trifloaxetic

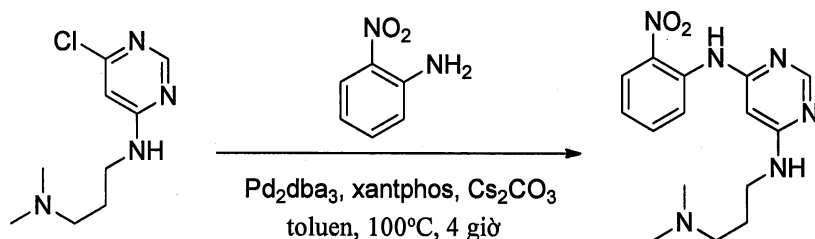
Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2I (Ví dụ 142), 2-nitroanilin và N-(3-Dimetyl-amino-propyl)-N'-(2-nitro-phenyl)-pyrimidin-4,6-diamin thay thế (được điều chế bằng phương pháp được phác thảo dưới đây) trong bước (c) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (11 mg, hiệu suất: 7,5% trong sáu bước). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,74 (d, 6H), 1,97-1,92 (m, 2H); MS (ESI): 588 [M+H]⁺.

Điều chế N-(3-dimetyl-amino-propyl)-N'-(2-nitro-phenyl)-pyrimidin-4,6-diamin



a. N'-(6-Clo-pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetyl-propan-1,3-diamin

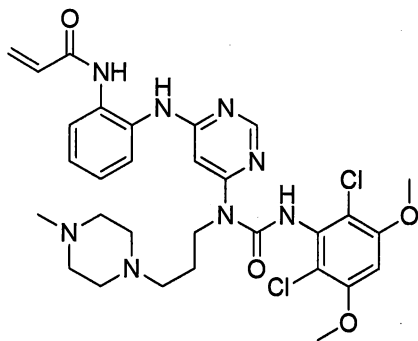
Bổ sung N,N-dimetyl-propan-1,3-diamin (714 mg, 7 mmol) vào dung dịch chứa 4,6-diclo-pyrimidin (1 g, 6,7 mmol) và DIPEA (1,03 g, 8 mmol) trong iPrOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,15 g, hiệu suất: 80%). MS (ESI): 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



b. N-(3-Dimetyl-amino-propyl)-N'-(2-nitro-phenyl)-pyrimidin-4,6-diamin

Hỗn hợp được khử khí chứa N'-(6-clo-pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetyl-propan-1,3-diamin (800 mg, 3,74 mmol), nitro anilin (525 mg, 3,8 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (348 mg, 0,38 mmol), Xantphos (438 mg, 0,76 mmol) và Cs_2CO_3 (3,05 g, 9,35 mmol) trong toluen (15 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (530 mg, hiệu suất: 45%). MS (ESI): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

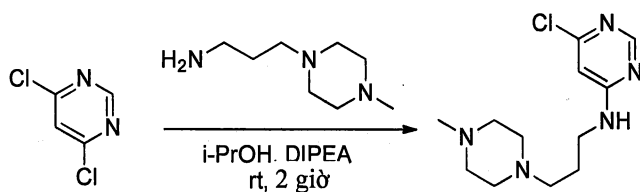
Ví dụ – 121



N-[2-(6-{3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-ureido}-pyrimidin-4-ylamino)-phenyl]-acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2I (Ví dụ 142), 2-nitroanilin và N-[3-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-propyl]-N'-(2-nitro-phenyl)-pyrimidin-4,6-diamin thay thế (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây) trong bước (e) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8 mg, hiệu suất: 1,2% trong sáu bước). ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,17 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,29-6,14 (m, 3H), 5,58 (d, 1H), 3,82 (t, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,27-2,19 (m, 8H), 2,06 (s, 3H), 1,67 (t, 2H); MS (ESI): 643 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

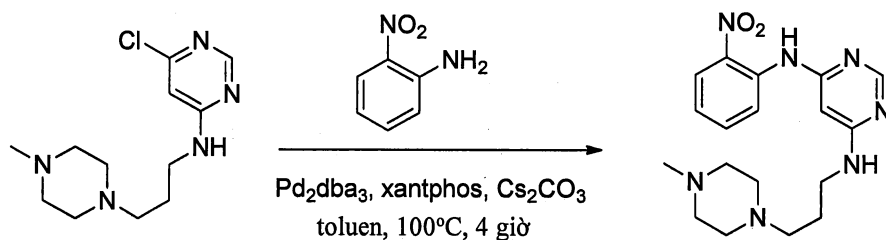
Điều chế hợp chất N-[3-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-propyl]-N'-(2-nitro-phenyl)-pyrimidin-4,6-diamin



a. (6-Clo-pyrimidin-4-yl)-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propyl]-amin

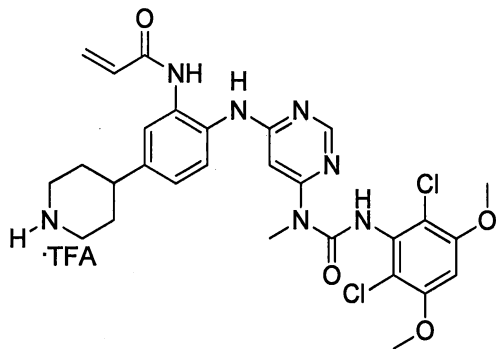
Bổ sung dung dịch chứa 3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propylamin (1,73 g, 11 mmol) vào dung dịch chứa 4,6-dichloro-pyrimidin (1,5 g, 10 mmol) và DIPEA (1,55 g, 12 mmol) trong iPrOH (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,4 g, 51%), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh

chế thêm. MS (ESI): 270 $[M+H]^+$.



b. N-[3-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-propyl]-N'-(2-nitro-phenyl)-pyrimidin-4,6-diamin
 Hỗn hợp được khử khí chứa (6-clo-pyrimidin-4-yl)-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propyl]-amin (600 mg, 2,22 mmol), nitroanlin (317 mg, 2,3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (210 mg, 0,23 mmol), Xantphos (265 mg, 0,46 mmol) và Cs_2CO_3 (1,81 g, 5,55 mmol) trong toluen (15 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (400 mg, hiệu suất: 48%). MS (ESI): 372 $[M+H]^+$.

Ví dụ – 122

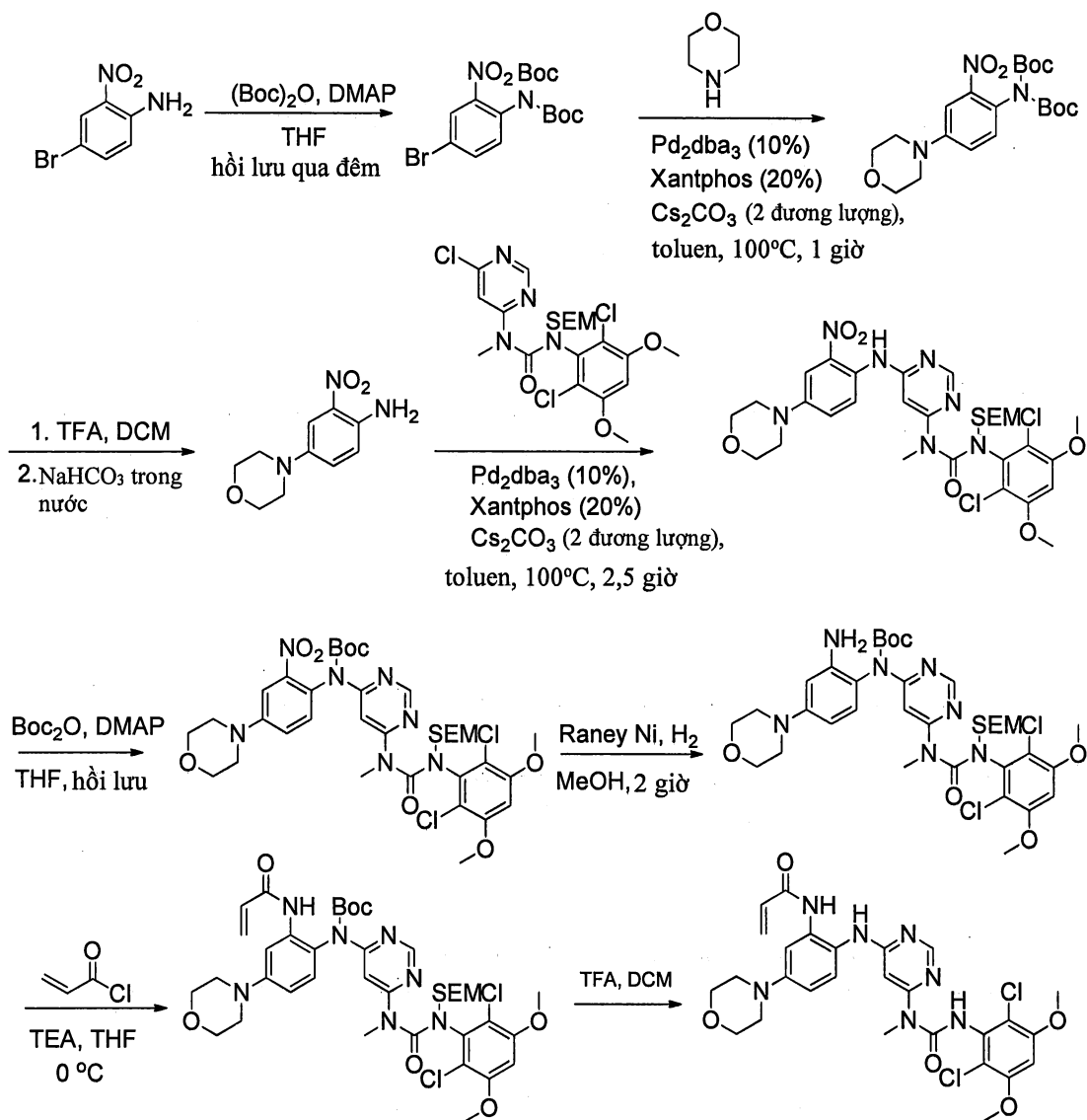


Axit N-(2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-5-piperidin-4-yl-phenyl)-acrylamit trifloaxetic

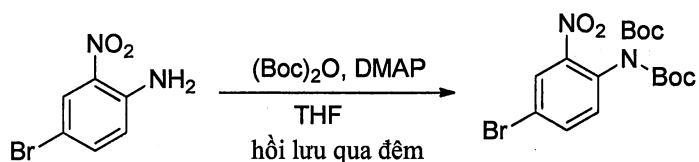
Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2E (Ví dụ 111), các bước (e) và (f) thay thế cho quy trình sau đây: bổ sung từng giọt dung dịch chứa acryloyl clorua (10 mg/mL, 0,9 mL, 0,1 mmol) vào dung dịch chứa *tert-butyl* 4-(3-amino-4-(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy) methyl)ureido)pyrimidin-4-ylamino)phenyl)piperidin-1-carboxylat (Quy trình 2E, Ví dụ 111, 65 mg, 0,084 mmol) trong THF (15 mL) ở

nhiệt độ -10°C , và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. MeOH (5 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Cặn được hòa tan trong DCM (2 mL) và được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp chứa DCM/TFA (2:1, 3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và tiếp đó được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23 mg, hiệu suất: 47%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,49 (d, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,02 (q, 2H), 2,85 (t, 1H), 1,96 (d, 2H), 1,78 (q, 2H); MS (ESI): 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Quy trình 2G: VÍ DỤ – 123



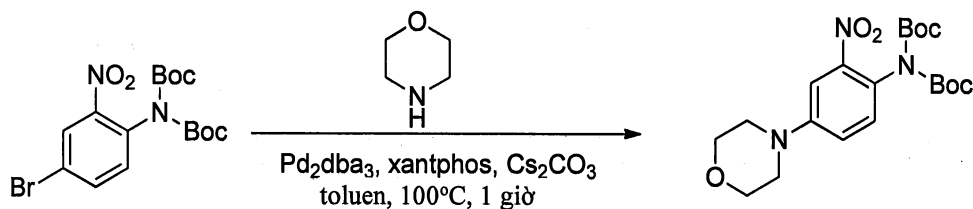
N-(2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-5-morpholin-4-yl-phenyl)-acrylamit



a. di-tert-butyl 4-brom-2-nitrophenylcarbammat

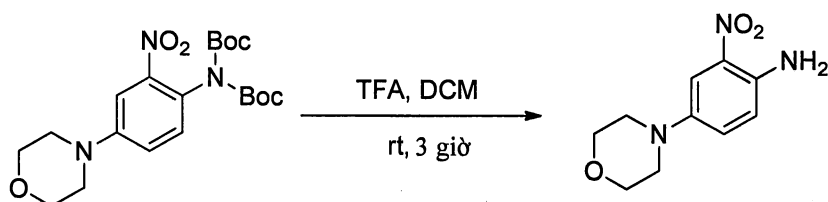
Hỗn hợp chứa 4-brom-2-nitroanilin (10 g, 46 mmol), (Boc)₂O (20,7 g, 95 mmol) trong THF (250 mL) được gia nhiệt dưới nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được

cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19,2 g, hiệu suất: lượng tử) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



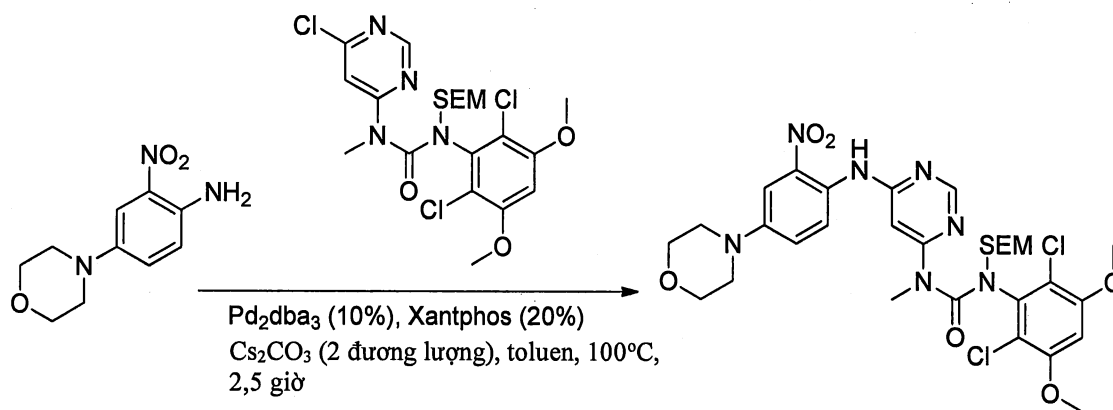
b. di-tert-butyl este của axit (4-morpholin-4-yl-2-nitro-phenyl)-carbamic

Hỗn hợp được khử khí chứa tert-butyl 4-brom-2-nitrophenylcarbamate (1 g, 2,4 mmol), morpholin (314 mg, 3,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (220 mg, 0,24 mmol), Xantphos (278 mg, 0,48 mmol) và Cs_2CO_3 (1,56 g, 4,8 mmol) trong toluen (30 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hỗn hợp thô chứa hợp chất nêu ở đề mục này và sản phẩm mono-Boc (744 mg). Hỗn hợp được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): 324 $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$.



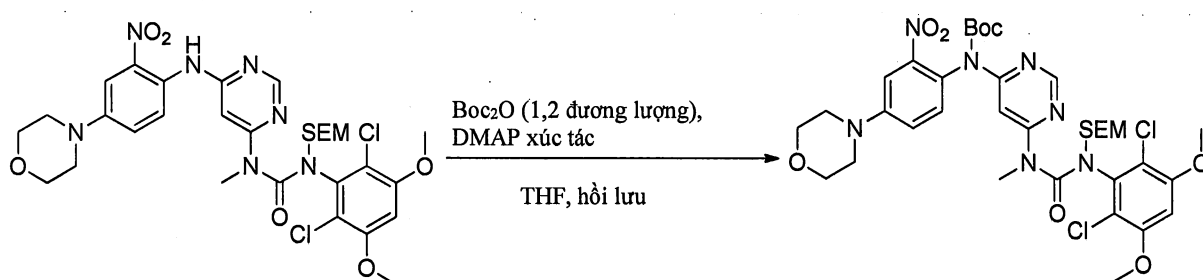
c. 4-Morpholin-4-yl-2-nitro-phenylamin

Bổ sung TFA (10 mL) vào dung dịch chứa di-tert-butyl este của axit (4-morpholin-4-yl-2-nitro-phenyl)-carbamic và sản phẩm mono-Boc (744 mg) trong DCM (20 mL) ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ tất cả các chất dễ bay hơi *trong chân không*, cần được hòa tan lại trong DCM, được trung hòa bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước, và được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được cô đặc và cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (290 mg, hiệu suất: 54% trong hai bước). MS (ESI): 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



d. 1-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-3-metyl-3-[6-(4-morpholin-4-yl-2-nitro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure

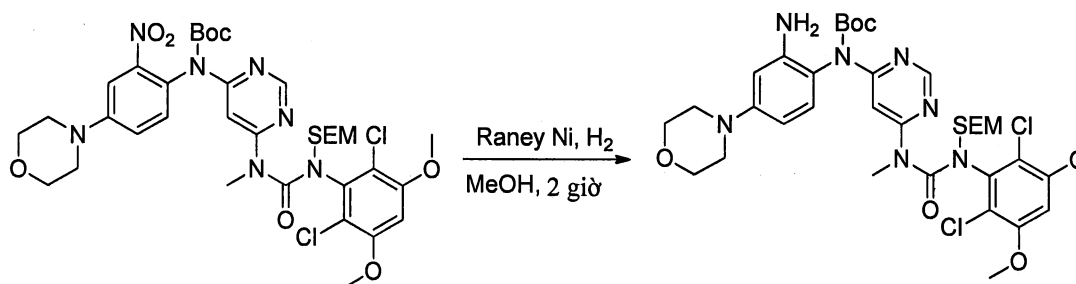
Hỗn hợp được khử khí chứa 4-morpholin-4-yl-2-nitro-phenylamin (290 mg, 1,3 mmol), 1-(6-clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure (Quy trình 2E, bước b; 624 mg, 1,2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (110 mg, 0,12 mmol), Xantphos (139 mg, 0,24 mmol) và Cs_2CO_3 (782 mg, 2,4 mmol) trong toluen (15 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (440 mg, hiệu suất: 49%) có dạng rắn màu đỏ. MS (ESI): 708 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



e. tert-butyl este của axit {6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ureido]-pyrimidin-4-yl}-(4-morpholin-4-yl-2-nitro-phenyl)-carbamic

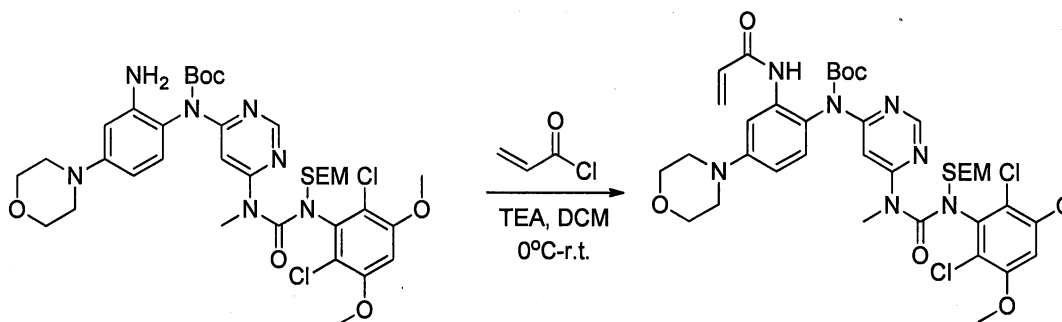
Hỗn hợp chứa 1-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-3-metyl-3-[6-(4-morpholin-4-yl-2-nitro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure (200

mg, 0,28 mmol), (Boc)₂O (93 mg, 0,42 mmol) và lượng xúc tác của DMAP trong THF (10 mL) được gia nhiệt dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và cần được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): 808 [M+H]⁺.



f. tert-butyl este của axit (2-Amino-4-morpholin-4-yl-phenyl)-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ureido]-pyrimidin-4-yl}-carbamic

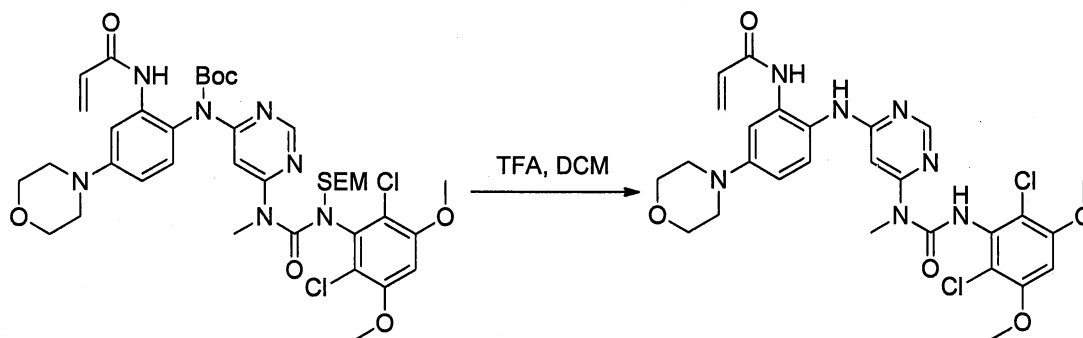
Bổ sung Raney-Ni (huyền phù trong nước) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ureido]-pyrimidin-4-yl}-(4-morpholin-4-yl-2-nitro-phenyl)-carbamic (thô, được điều chế ở trên) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ dưới khí nitơ (1 atm). Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc. Cần được rửa hai lần với MeOH để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (160 mg, hiệu suất: 70%). MS (ESI):778 [M+H]⁺.



g. tert-butyl este của axit (2-acryloylamino-4-morpholin-4-yl-phenyl)-{6-[3-(2,6-

diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ureido]-pyrimidin-4-yl}-carbamic

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa TEA (10 mg/mL, 1,2 mL, 0,12 mmol) và dung dịch chứa acryloyl clorua (10 mg/mL, 1 mL, 0,11 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (2-amino-4-morpholin-4-yl-phenyl)-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ureido]-pyrimidin-4-yl}-carbamic (80 mg, 0,103 mmol) trong DCM (5 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Nước (5 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được bay hơi dưới chân không để tạo ra sản phẩm thô, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

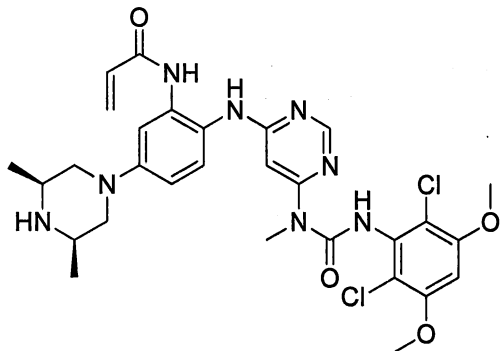


h. N-(2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-5-morpholin-4-yl-phenyl)-acrylamit

Bổ sung TFA (3 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (2-acryloylamino-4-morpholin-4-yl-phenyl)-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ureido]-pyrimidin-4-yl}-carbamic (thô, được điều chế ở trên) trong CH₂Cl₂ (10 mL) ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được trung hòa bằng NH₃.H₂O để tạo ra hợp chất thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 16% trong hai bước). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,74 (s, 1H),

8,32 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,25-6,21 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,73 (br, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,10 (br, 4H); MS (ESI): 602 $[M+H]^+$

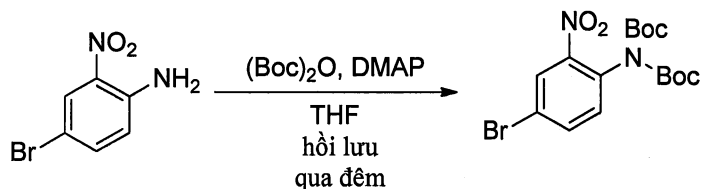
VÍ DỤ – 124



N-[2-{6-[3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-methyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-5-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenylamin thay thế (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây) trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (26 mg, hiệu suất: 30% trong ba bước). ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,32 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,43-6,37 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,70 (d, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,24 (d, 6H); MS (ESI): 629 $[M+H]^+$.

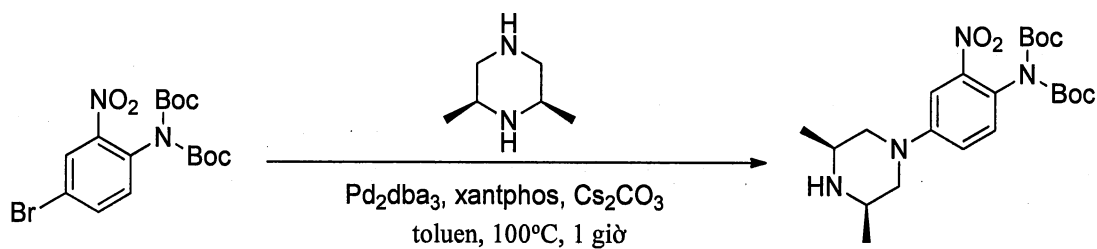
Điều chế 4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenylamin



a. di-tert-butyl 4-brom-2-nitrophenylcarbamate

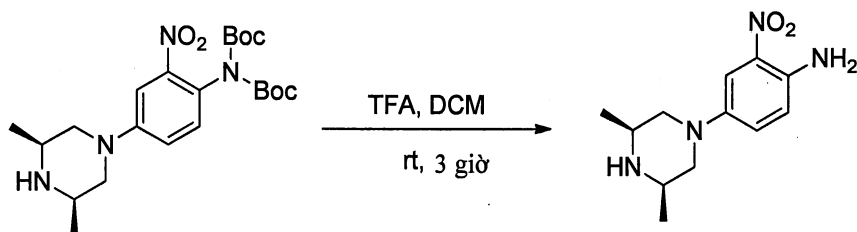
Hỗn hợp chứa 4-brom-2-nitroanilin (10 g, 46 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (20,7 g, 95 mmol) trong THF (250 mL) được gia nhiệt dưới nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19,2 g, quant) được sử dụng trong

bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



b. di-tert-butyl este của axit [4-(3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenyl]-carbamic

Hỗn hợp được khử khí chứa di-tert-butyl 4-brom-2-nitrophenylcarbamate (1 g, 2,4 mmol), 2,6-dimetyl-piperazin (410 mg, 3,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (220 mg, 0,24 mmol), Xantphos (278 mg, 0,48 mmol) và Cs_2CO_3 (1,56 g, 4,8 mmol) trong toluen (30 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở đề mục này và sản phẩm mono-Boc (600 mg). Hỗn hợp được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): 350 $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$.

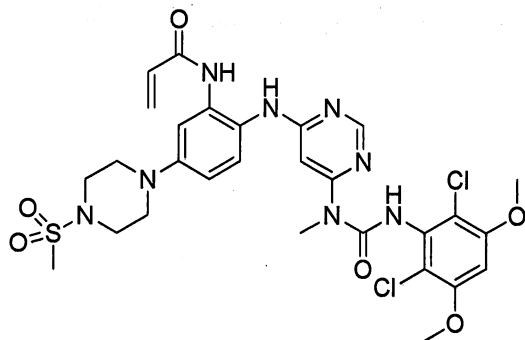


c. 4-(3,5-Dimetyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenylamin

Bổ sung TFA (10 mL) vào dung dịch chứa di-tert-butyl este của axit [4-(3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenyl]-carbamic và sản phẩm mono-Boc (600 mg) trong DCM (20 mL) ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ tất cả các chất dễ bay hơi *trong chân không*, cặn được hòa tan lại trong DCM, được trung hòa bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước, và được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được cô đặc và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp

chất nêu ở đề mục này (233 mg, hiệu suất: 39% trong hai bước). MS (ESI): 251 $[M+H]^+$.

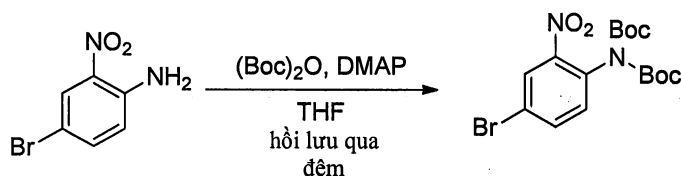
VÍ DỤ – 125



N-[2-{6-[3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-methyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-5-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-acrylamit

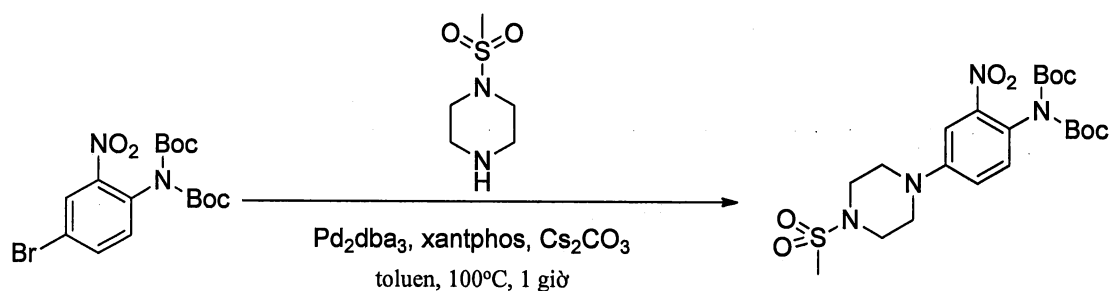
Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 4-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenylamin thay thế (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây) trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 9,6% trong năm bước). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,26-6,21 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,34-3,16 (m, 11H), 2,93 (s, 3H); MS (ESI): 679 $[M+H]^+$.

Điều chế 4-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenylamin



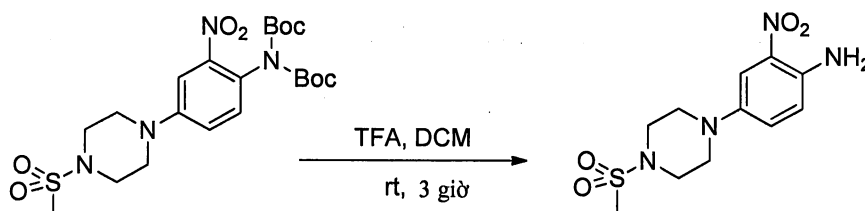
a. di-tert-butyl 4-brom-2-nitrophenylcarbammat

Hỗn hợp chứa 4-brom-2-nitroanilin (10 g, 46 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (20,7 g, 95 mmol) trong THF (250 mL) được gia nhiệt dưới nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19,2 g, quant) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



b. di-tert-butyl este của axit [4-(4-Metansulfonyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenyl]-carbamic

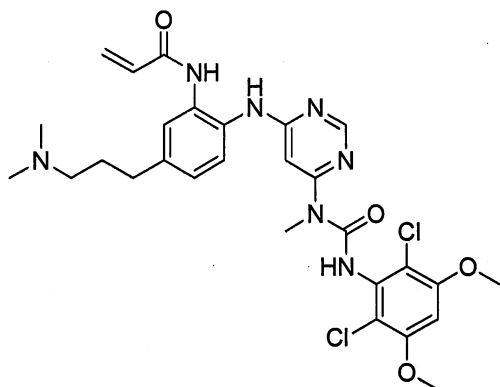
Hỗn hợp được khử khí chứa di-tert-butyl 4-brom-2-nitrophenylcarbamate (1 g, 2,4 mmol), 1-metansulfonyl-piperazin (590 mg, 3,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (220 mg, 0,24 mmol), Xantphos (278 mg, 0,48 mmol) và Cs_2CO_3 (1,56 g, 4,8 mmol) trong toluen (30 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid để thu được hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở đề mục này và sản phẩm mono-Boc (755 mg). Hỗn hợp được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): 400 $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$.



c. 4-(4-Metansulfonyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenylamin

Bổ sung TFA (10 mL) vào dung dịch chứa di-tert-butyl este của axit [4-(4-metansulfonyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenyl]-carbamic và sản phẩm mono-Boc (755 mg) trong DCM (20 mL) ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở RT. Sau khi loại bỏ tất cả các chất dễ bay hơi trong chân không, cần được hòa tan lại trong DCM, được trung hòa bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước, và được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được cô đặc và cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (290 mg, hiệu suất: 40% trong hai bước). MS (ESI): 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

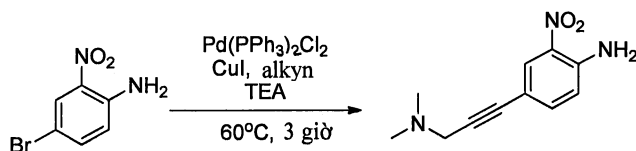
VÍ DỤ – 126



N-[2-{6-[3-(2,6-DICLO-3,5-DIMETOXY-PHENYL)-1-METYL-UREIDO]-PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-5-(3-DIMETYLAMINO-PROPYL)-PHENYL]-ACRYLAMIT

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 4-(3-Dimethylamino-prop-1-ynyl)-2-nitro-phenylamin thay thế (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây) trong bước (d) và platin oxit trong bước (f) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4 mg, hiệu suất: 1,4% trong năm bước). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,98 (s, 1H), 9,66 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,72 (dd, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,71 (m, 2H); MS (ESI) 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều chế 4-(3-Dimethylamino-prop-1-ynyl)-2-nitro-phenylamin

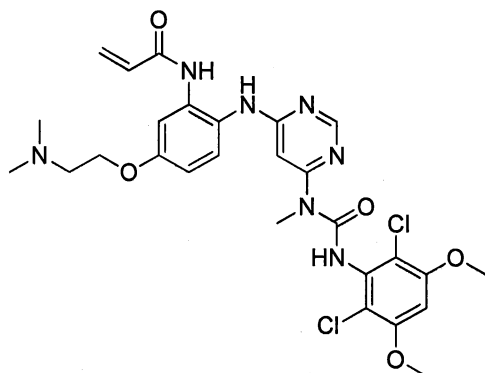


a. 4-(3-Dimethylamino-prop-1-ynyl)-2-nitro-phenylamin

Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,7 g, 1 mmol) và CuI (360 mg, 2 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 4-brom-2-nitro-phenylamin (1,08 g, 5 mmol) và dimetyl-prop-2-ynyl-amin (1,0 g, 12 mmol) trong TEA (20 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 60°C

dưới khí nitơ trong thời gian 3 giờ. Dung dịch được bay hơi bằng silicagel và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,1 g, độ tinh khiết 70%). Hợp chất nêu ở đề mục này được đưa trực tiếp vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) 221 $[M+H]^+$.

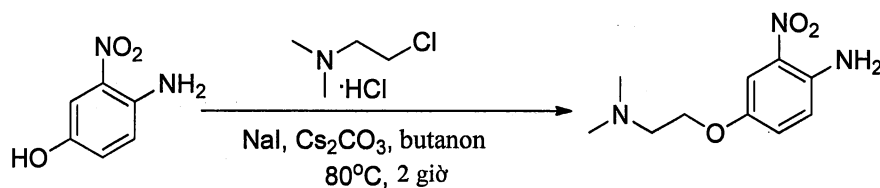
VÍ DỤ – 127



N-[2-{6-[3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido]-pyrimidin-4-ylamino}-5-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl]-acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G đối với hợp chất 123, 4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-nitrophenylamin thay thế (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây) trong bước (d) và platin oxit trong bước (f) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,3 mg, hiệu suất: 8% trong năm bước). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,04 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,26~6,20 (m, 2H), 5,73 (dd, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,27 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,24 (s, 6H); MS (ESI) 604 $[M+H]^+$.

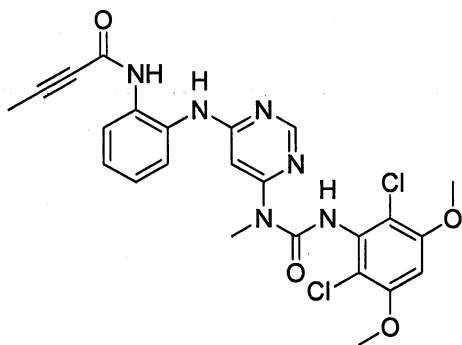
Điều chế 4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-nitrophenylamin



a. 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-2-nitrophenylamin

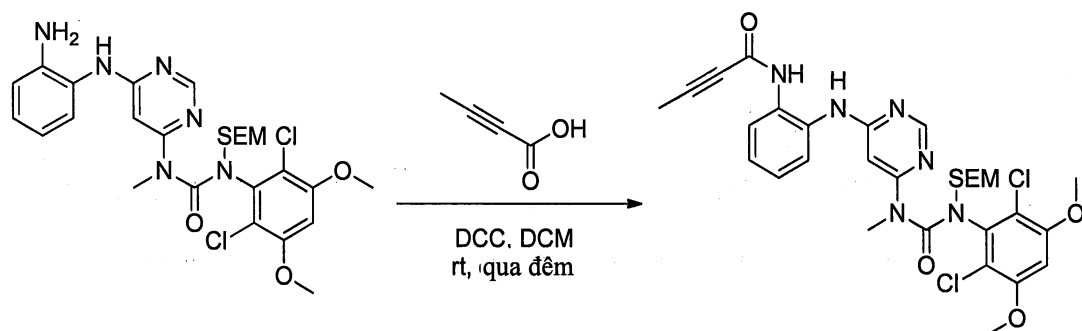
Bổ sung Cs_2CO_3 (10 g, 30 mmol) và NaI (150 mg, 1 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 4-amino-3-nitro-phenol (1,54 g, 10 mmol) và (2-clo-etyl)-dimetyl-amin hydro clorua (1,43 g, 10 mmol) trong butanon (40 mL). Dung dịch được gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ 80°C trong thời gian một giờ. Tiếp đó dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch được lọc qua Xelit® và được rửa bằng axeton. Dung dịch được bay hơi bằng silicagel và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,0 g, hiệu suất: 45%) có dạng rắn màu nâu. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,38 (d, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,16 (dd, 2H), 6,99 (d, 1H), 3,98 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,20 (s, 6H); MS (ESI) 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ – 128



(2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-amit của axit but-2-ynoic

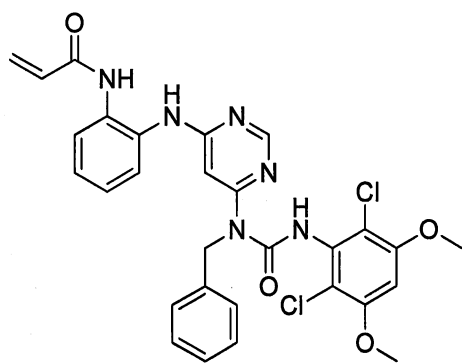
Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 2-nitro-phenylamin thay thế trong bước (d), bước bỏ qua (e), và bước thay thế (g) bằng quy trình dưới đây để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7 mg, hiệu suất: 4,8% trong năm bước). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,97 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); MS (ESI): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Bổ sung dung dịch chứa axit but-2-ynoic (13 mg, 0,15 mmol) trong DCM (10 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (2-amino-phenyl)-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ureido]-pyrimidin-4-yl}-carbamic (50 mg, 0,075 mmol) và DCC (42 mg, 0,2 mmol) trong DCM (50 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (1 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc và cạn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 34%). MS (ESI): 659 [M+H]⁺.

Hợp chất 129 được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất 100.

VÍ DỤ – 130

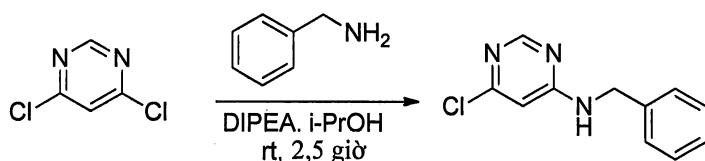


N-(2-{6-[1-Benzyl-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 2-nitro-phenylamin và 1-benzyl-1-(6-clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure thay thế (quy

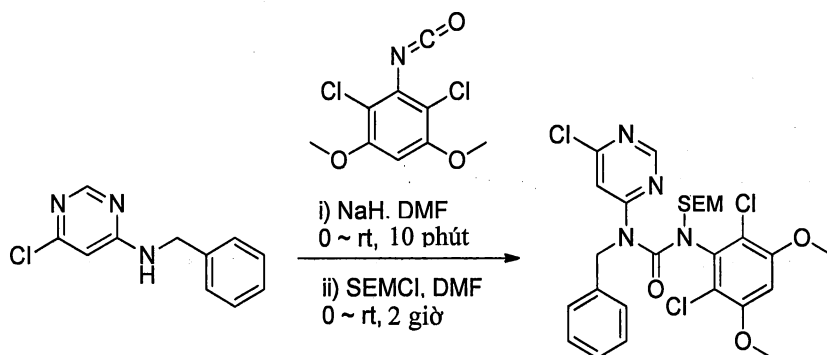
trình điều chế được thể hiện dưới đây) trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (26 mg, hiệu suất: 20% trong năm bước). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,33-7,19 (m, 6H), 6,92 (s, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,95 (s, 6H); MS (ESI): 593 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều chế 1-benzyl-1-(6-clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-3-(2-trimetylsilanyl-etoxy-metyl)-ure.



a. Benzyl-(6-clo-pyrimidin-4-yl)-amin

Bổ sung dung dịch chứa benzylamin (1,28 g, 12 mmol) vào dung dịch chứa 4,6-diclo-pyrimidin (1,5 g, 10 mmol) trong iPrOH (40 mL) và DIPEA (1,55 g, 12 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,5 g, hiệu suất: 68%) có dạng rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (br s, 1H), 7,20-7,38 (m, 5 H), 6,35 (s, 1H), 4,52 (s, 2H); MS (ESI): 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

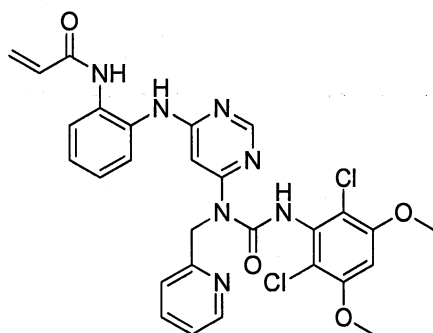


b. 1-Benzyl-1-(6-clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-3-(2-

trimethylsilyl-etoxy-methyl)-ure

Bổ sung NaH (60%, 218 mg, 5,45 mmol) vào dung dịch chứa benzyl-(6-clo-pyrimidin-4-yl)-amin (800 mg, 3,64 mmol) trong DMF (15 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 1-isoxyanato-3,5-dimetoxy-benzen (Quy trình 2A, bước a-d; 1,35 g, 5,45 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. NH₄Cl bão hòa trong nước (2 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc và được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,7 g, hiệu suất: 77%). MS (ESI): 599 [M+H]⁺.

VÍ DỤ – 131

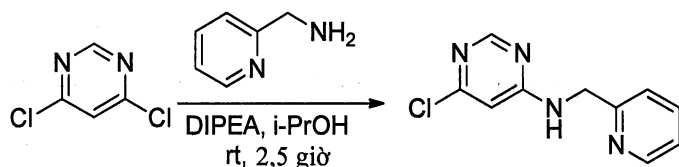


N-(2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-pyridin-2-ylmetyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 2-nitro-phenylamin và 1-(6-clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-pyridin-2-ylmetyl-3-(2-trimethylsilyl-etoxy-methyl)-ure thay thế (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây) trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (35 mg, hiệu suất: 13% trong năm bước). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,17 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,91 (s,

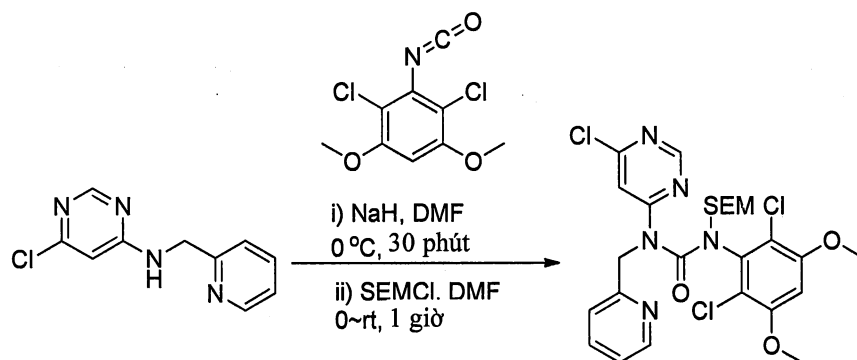
1H), 6,45 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,94 (s, 6H); MS (ESI): 594 [M+H]⁺.

Điều chế 1-(6-Clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-pyridin-2-ylmetyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure



a. (6-Clo-pyrimidin-4-yl)-pyridin-2-ylmetyl-amin

Bổ sung dung dịch chứa 2-pyridinylmetanamin (970 mg, 9 mmol) vào dung dịch chứa 4,6-diclo-pyrimidin (1 g, 7 mmol) trong iPrOH (40 mL) và DIPEA (1,16 g, 9 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,2 g, hiệu suất: 78%). MS (ESI): 221 [M+H]⁺.

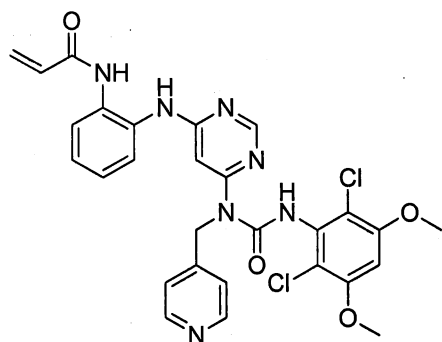


b. 1-(6-Clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-pyridin-2-ylmetyl-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure

Bổ sung NaH (60%, 55 mg, 1,37 mmol) vào dung dịch chứa (6-clo-pyrimidin-4-yl)-pyridin-2-ylmetyl-amin (200 mg, 0,91 mmol) trong DMF (5 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 1-isoxyanato-3,5-dimetoxy-benzen (Quy trình 2A , a-d;

337 mg, 1,37 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút. SEMCl (230 mg, 1,37 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. NH₄Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (420 mg, hiệu suất: 78%). MS (ESI): 598 [M+H]⁺.

VÍ DỤ – 132

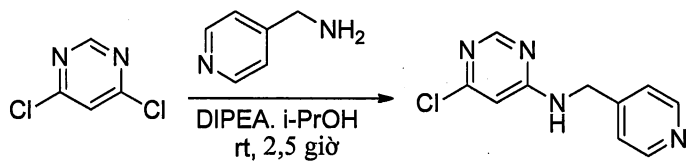


N-(2-{6-[3-(2,6-DICLO-3,5-DIMETOXY-PHENYL)-1-PYRIDIN-4-YLMETYL-UREIDO]-PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-PHENYL)-ACRYLAMIT

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-[6-(2-nitro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-pyridin-4-ylmetyl-ure thay thế trong bước (e) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (14 mg, hiệu suất: 8,1%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,49 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,27-7,17 (m, 4H), 7,10 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,94 (s, 6H); MS (ESI): 594 [M+H]⁺.

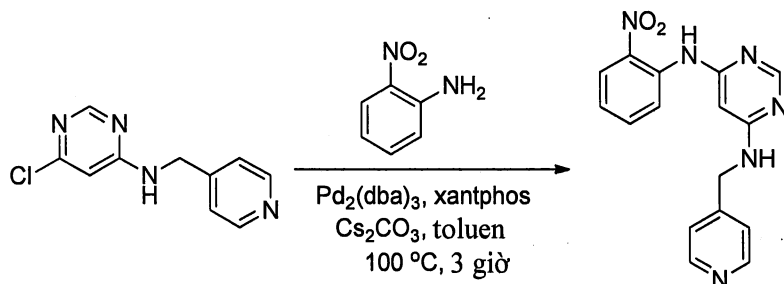
Điều chế 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-[6-(2-nitro-phenylamino)-

pyrimidin-4-yl]-1-pyridin-4-ylmethyl-ure



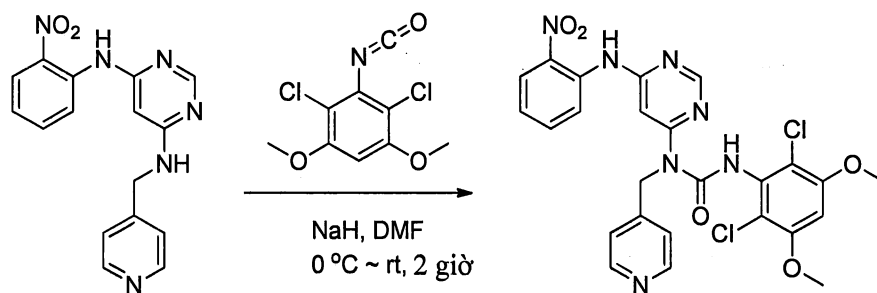
a. (6-Clo-pyrimidin-4-yl)-pyridin-4-ylmethyl-amin

Bổ sung 4-pyridinylmetanamin (1,2 g, 11 mmol) vào dung dịch chứa 4,6-diclo-pyrimidin (1,5 g, 10,5 mmol) và DIPEA (1,62 g, 12,6 mmol) trong iPrOH (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,8 g, hiệu suất: 80%). MS (ESI): 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



b. N-(2-Nitro-phenyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-pyrimidin-4,6-diamin

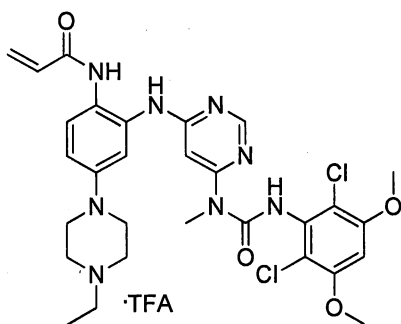
Hỗn hợp được khử khí chứa (6-clo-pyrimidin-4-yl)-pyridin-4-ylmethyl-amin (500 mg, 2,27 mmol), 2-nitroanilin (317mg, 2,3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (200 mg, 0,22 mmol), Xantphos (253 mg, 0,44 mmol) và Cs_2CO_3 (1,48 g, 9,35 mmol) trong toluen (10 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo sau phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (330 mg, hiệu suất: 45%). MS (ESI): 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



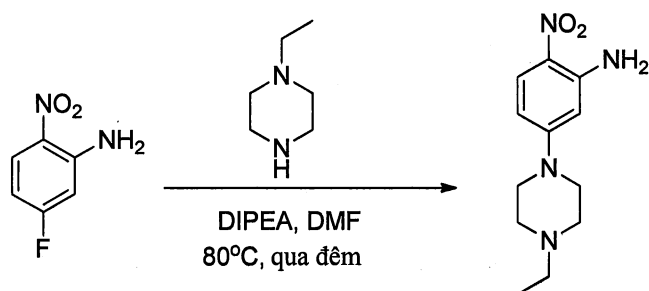
c. 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-[6-(2-nitro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-pyridin-4-ylmetyl-ure

Bổ sung NaH (60%, 56 mg, 1,4 mmol) vào dung dịch chứa N-(2-nitro-phenyl)-N'-pyridin-4-ylmetyl-pyrimidin-4,6-diamin (330 mg, 1,02 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 1-isoxyanato-3,5-dimetoxy-benzen (Quy trình 2A, bước a-d; 345 mg, 1,4 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. NH₄Cl bão hòa trong nước (2 mL) được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc và được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, khan, và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (190 mg, hiệu suất: 33%). MS (ESI): 570 [M+H]⁺.

VÍ DỤ – 133



Điều chế 5-(4-etyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenylamin



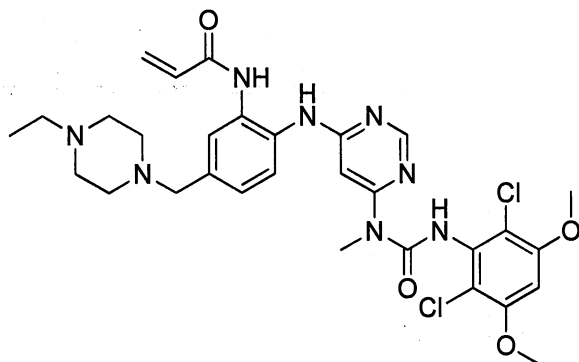
1. 5-(4-Etyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenylamin

Hỗn hợp chứa 1-etyl-piperazin (1,2 mL, 9,6 mmol), 5-flo-2-nitro-phenylamin (1 g, 6,4 mmol), DIPEA (1,24 g, 9,6 mmol) trong DMF (15 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1 g, hiệu suất: 63%). ESI-MS: 251 [M+H]⁺.

Muối của axit N-[2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-acrylamit trifloaxetic

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 5-(4-etyl-piperazin-1-yl)-2-nitro-phenylamin thay thế trong bước (a) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, hiệu suất: 39%). ¹H NMR (300 MHz, Metanol-d₄) δ 8,37 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,43-6,38 (m, 3H), 5,78 (d, 1H), 3,96-3,88 (m, 8H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,33-3,08 (m, 6H), 1,40 (t, 3H); MS (ESI): 629 [M+H]⁺.

VÍ DỤ – 135

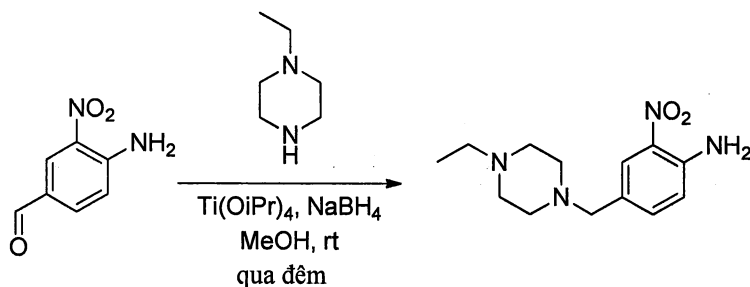


N-[2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-

ylamino}-5-(4-ethyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenyl]-acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 4-(4-Etyl-piperazin-1-ylmetyl)-2-nitro-phenylamin thay thế (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây) trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (30 mg, hiệu suất: 31% trong năm bước). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,97 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,48 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,50-2,25 (m, 10H), 0,98 (t, 3H); MS (ESI): 643 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

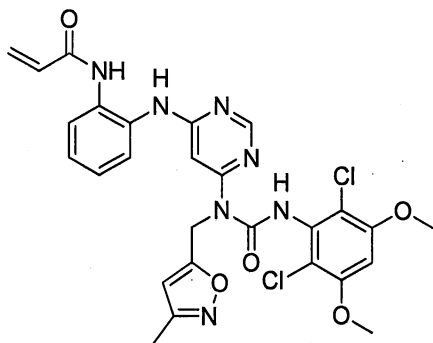
Điều chế 4-(4-Etyl-piperazin-1-ylmetyl)-2-nitro-phenylamin



a. 4-(4-Etyl-piperazin-1-ylmetyl)-2-nitro-phenylamin

Bổ sung $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1,73 g, 6 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 1-etyl-piperazin (1,37 g, 12 mmol) trong MeOH (30 mL). Tiếp đó dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Tiếp đó 4-amino-3-nitro-benzaldehyt (Quy trình 2F, bước a-b, 1,5 g, 9 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó NaBH_4 (380 mg, 10 mmol) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch được pha loãng bằng EtOAc và được lọc. Dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Việc cô đặc tạo ra sản phẩm, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (800 mg, hiệu suất: 34%). MS (ESI): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$

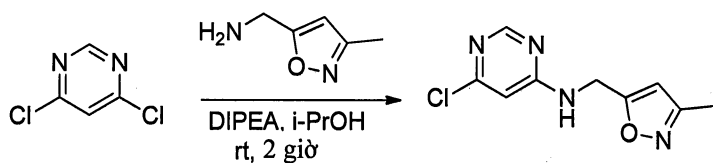
VÍ DỤ - 136



N-(2-{6-[3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-(3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-phenyl)-acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 1-(6-Clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-(3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-3-(2-trimethylsilanyl-etoxy-methyl)-ure thay thế (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây) trong bước (d) và sắt/axit axetic ở nhiệt độ 60°C trong bước (f) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (26 mg, hiệu suất: 12% trong năm bước). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,78 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,52-6,43 (m, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI): 598 $[\text{M}+\text{H}]^+$

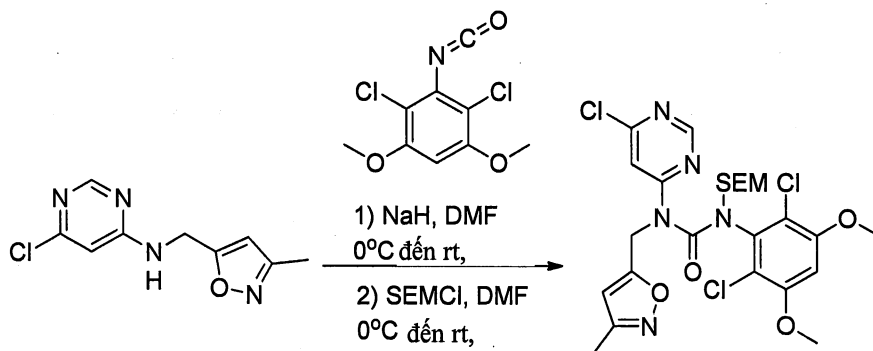
Điều chế 1-(6-Clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-(3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-3-(2-trimethylsilanyl-etoxy-methyl)-ure



a. (6-Clo-pyrimidin-4-yl)-(3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-amin

Dung dịch chứa 4,6-dichloro-pyrimidin (660 mg, 4,46 mmol) trong iPrOH (40 mL) và DIEA (690 mg, 5,35 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa C-pyridin-2-yl-methylamin (560 mg, 5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được

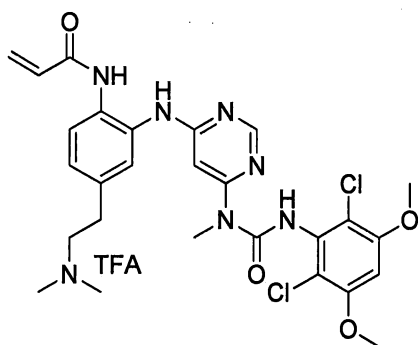
làm khô trên natri sulfat khan, và cô đặc dưới chân không để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (650 mg, hiệu suất: 65%). MS (ESI): 225 $[M+H]^+$.



b. 1-(6-Clo-pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-(3-metyl-isoxazol-5-ylmetyl)-3-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-ure

Bổ sung NaH (60%, 80 mg, 2 mmol) vào dung dịch chứa (6-clo-pyrimidin-4-yl)-(3-metyl-isoxazol-5-ylmetyl)-amin (300 mg, 1,34 mmol) trong DMF (5 mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 1-isoxyanato-3,5-dimetoxy-benzen (Quy trình 2A, bước a-d, 337 mg, 1,37 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. SEMCl (230 mg, 1,37 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. NH_4Cl bão hòa trong nước được bổ sung vào để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được bay hơi dưới chân không để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (440 mg, hiệu suất: 55%). MS (ESI): 604 $[M+H]^+$

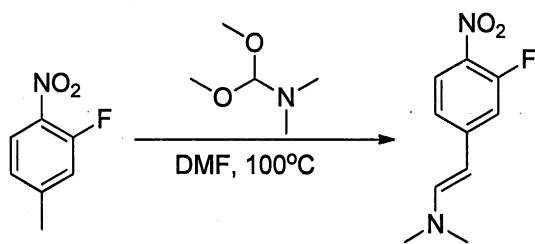
VÍ DỤ - 137



Muối N-[2-{6-[3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-metyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-4-(2-dimetyl-amino-etyl)-phenyl]-acrylamit TFA

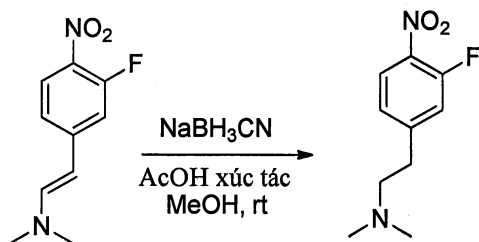
Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G 5-(2-dimetyl-amino-etyl)-2-nitro-phenylamin thay thế (được điều chế bằng phương pháp được phác thảo dưới đây) trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (39 mg, hiệu suất: 29%) có dạng muối TFA. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 9,76-9,70 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,57-6,48 (m, 2H), 6,24 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,35-3,28 (m, 5H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,79 (s, 6H); MS (ESI): 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều chế 5-(2-Dimetyl-amino-etyl)-2-nitro-phenylamin



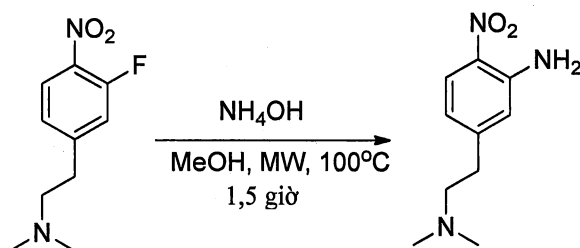
a. [2-(3-Flo-4-nitro-phenyl)-vinyl]-dimetyl-amin

Hỗn hợp chứa 2-flo-4-metyl-1-nitro-benzen (3 g, 19,3 mmol), N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (10 mL) và 3 mL of DMF (30 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 125°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được làm mát và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu tím. Việc nghiền bằng hexan tạo ra sản phẩm tinh khiết nêu ở tiêu đề (2,5 g, hiệu suất: 63%). MS (ESI): 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



b. [2-(3-Flo-4-nitro-phenyl)-etyl]-dimetyl-amin

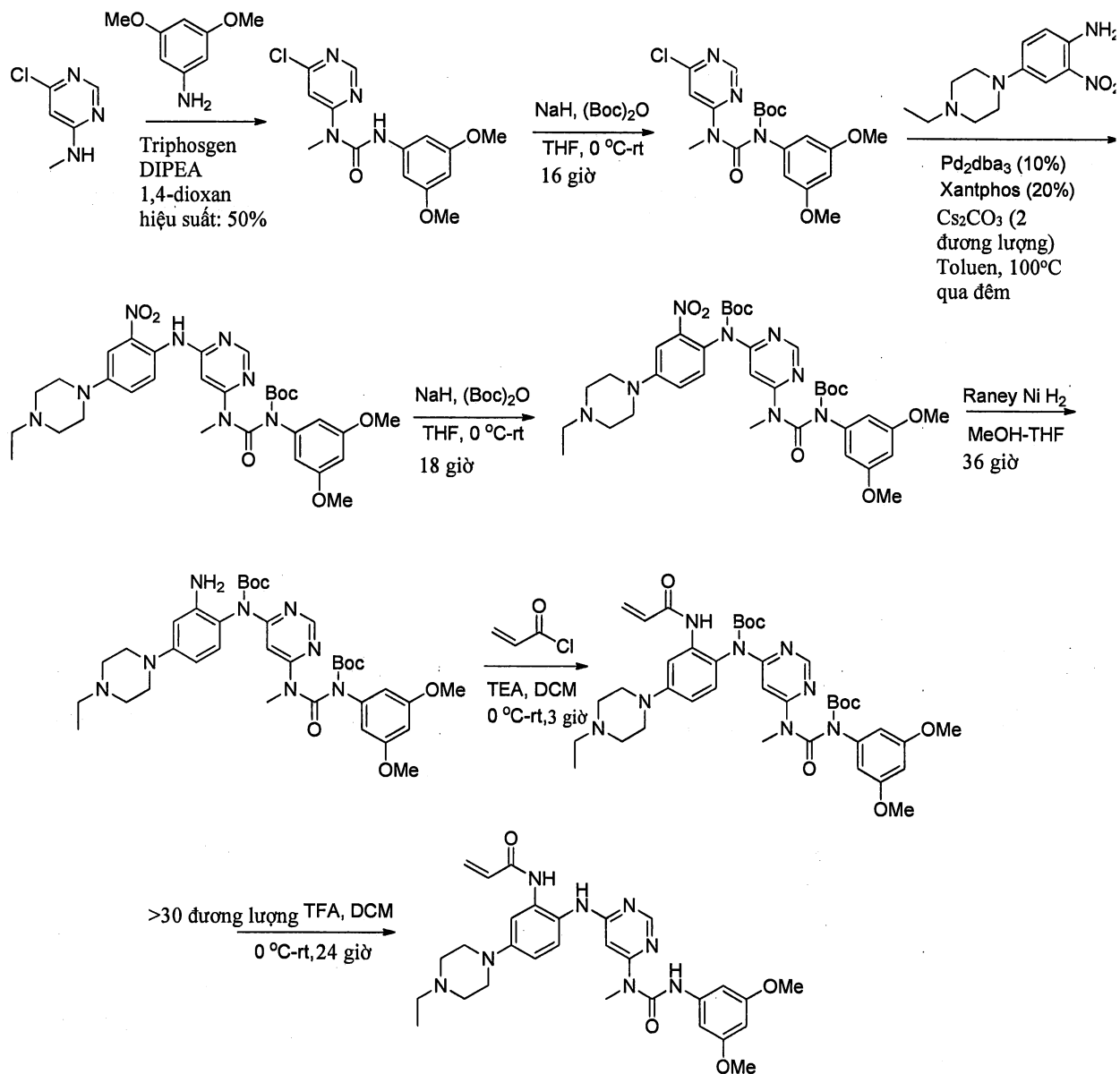
Bổ sung NaBH_3CN (770 mg, 12 mmol) và một giọt AcOH vào dung dịch chứa [2-(3-flo-4-nitro-phenyl)-vinyl]-dimetyl-amin (1,7 g, 8 mmol) trong MeOH . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và được làm nguội bằng nước. Sau khi loại bỏ tất cả các chất dễ bay hơi trong chân không, cặn được chiết bằng 10% metanol hai lần trong DCM . Dịch chiết liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan. Việc cô đặc dưới chân không tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng cột pha đảo để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,08 g, hiệu suất: 63%). MS (ESI): 213 $[\text{M}+\text{H}]^+$



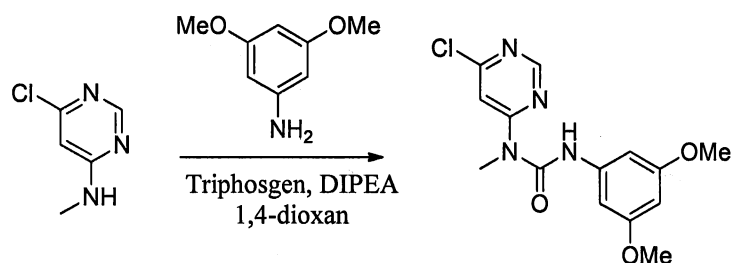
c. 5-(2-Dimetylamin-etyl)-2-nitro-phenylamin

Bổ sung amoniac hydroxit (5 mL) vào dung dịch chứa [2-(3-flo-4-nitro-phenyl)-etyl]-dimetyl-amin (800 mg, 3,76 mmol) trong MeOH (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C dưới sự gia nhiệt bằng vi sóng trong thời gian 1,5 giờ. Chất rắn màu vàng tạo thành được thu lại và được rửa với nước, được làm khô dưới chân không và được liên kết với mẽ trước đó để tạo ra hợp chất tinh khiết nêu ở tiêu đề (560 mg, hiệu suất: 55%). MS (ESI): 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Quy trình 2H: VÍ DỤ – 139



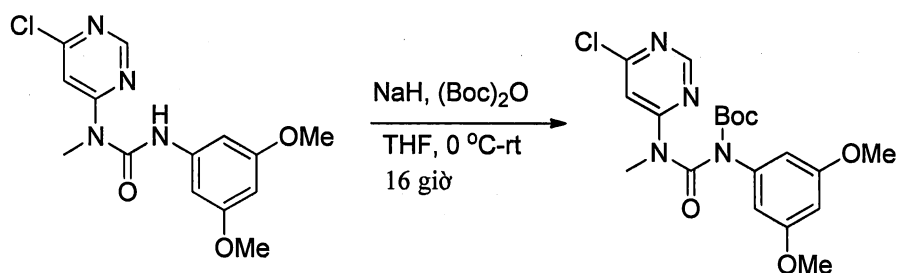
N-(2-(((6-(3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit



a. 1-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylure

Bổ sung DIPEA (3,6 mL, 20,895 mmol) và triphosgen (0,81g, 2,786 mmol) vào dung dịch khuấy chứa 6-clo-N-methylpyrimidin-4-amin (1g, 6,965 mmol) trong

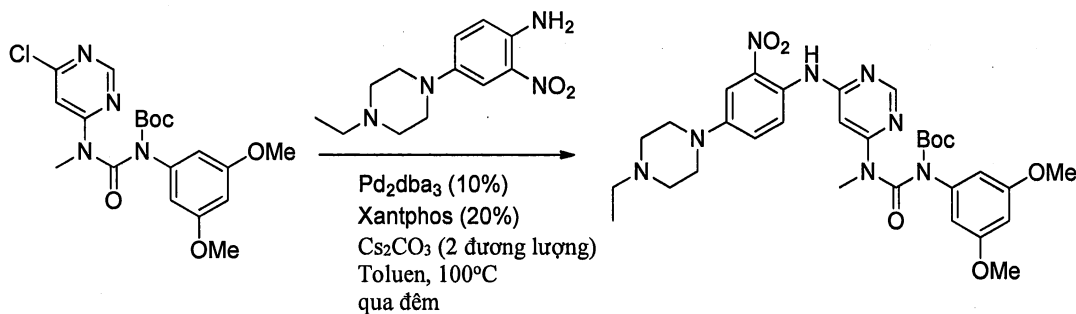
dioxan (10 mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 70°C, và tiếp đó để làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thông qua ống thông dò vào dung dịch chứa 3,5-dimethoxyanilin (1,2g, 8,358 mmol) và DIPEA (1,2 mL, 6,965 mmol) trong dioxan (4mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC (Hexan:EtOAc, 7:3), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat và dung dịch bão hòa trong nước chứa NaHCO₃. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng ethyl axetat (2x50mL). Pha hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (Hexan:EtOAc, 70:30) để tạo ra 1-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylure (1,1 g, hiệu suất: 50%) có dạng rắn màu trắng. ¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ 12,38 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,26 (t, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,45 (s, 3H); MS (ESI): 323,10 [M+H]⁺.



b. 1-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-metyl-3-tert-butyl cacbonat ure

NaH (0,124g, 3,098 mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa 1-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-metylure (0,5g, 1,549 mmol) trong DMF khan (4mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 15 phút. Và được bổ sung di-*tert-butyl* dicacbonat (0,50 mL, 2,323 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat và một lượng dư nước lạnh. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng ethyl axetat (3x25mL). Pha hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc dưới chân không. Cặn

được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (Hexan:EtOAc, 80:20) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,45g, hiệu suất 69%) có dạng rắn màu trắng. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8,72 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 6,43-6,37 (m, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,49 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ESI): 424,10 $[\text{M}+2]^+$.

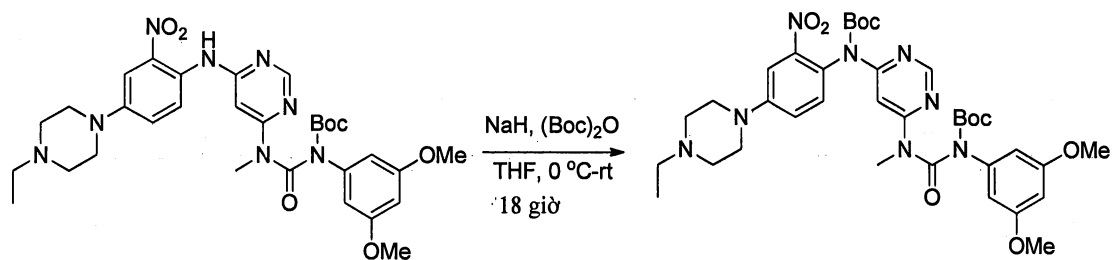


c. 1-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-(6-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-

nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-methyl-1-tert-butyl cacbonat ure

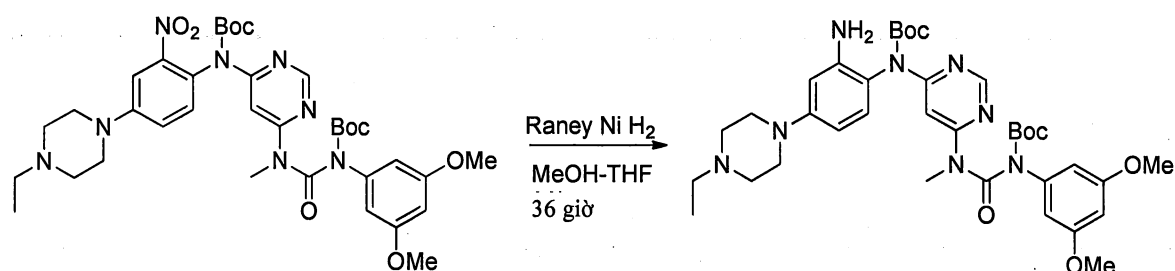
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,095g, 0,104 mmol) và Xantphos (0,1202 g, 0,208 mmol) được đưa vào trong 10mL toluen khô trong ống kín dưới khí argon ở nhiệt độ trong phòng. Việc làm sạch bằng khí argon liên tục trong thời gian 5 đến 10 phút nữa. Tiếp đó 1-(6-chloropyrimidin-4-yl)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-dimethyl-3-tert-butyl cacbonat ure (0,43g, 1,042 mmol) và 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitroanilin (Quy trình 2C, bước a – c; 0,317g, 1,25 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm sạch bằng khí argon trong thời gian 5 phút, và tiếp đó Cs_2CO_3 (0,676g, 2,08 mmol) được bổ sung vào. Sự làm sạch bằng khí argon liên tục trong khoảng thời gian 5 phút nữa trước khi bịt kín lọ nhỏ phản ứng. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC (DCM:MeOH, 98:2), khối phản ứng được chia thành từng phần giữa EtOAc và nước. Lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2x25mL) và lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được bay hơi dưới chân không. Cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (DCM:MeOH/97:3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,250g, hiệu suất 37%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 9,30 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,42 (d, 2H), 6,36 (t, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,49 (s, 3H), 3,23 (t, 4H), 2,62 (t, 4H), 2,49 (q, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,14 (t, 3H); MS

(ESI): 637,4 [M+H]⁺.



d. tert-butyl (6-(3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-tert-butyl carbonyl ureido)pyrimidin-4-yl)(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenyl)carbamate

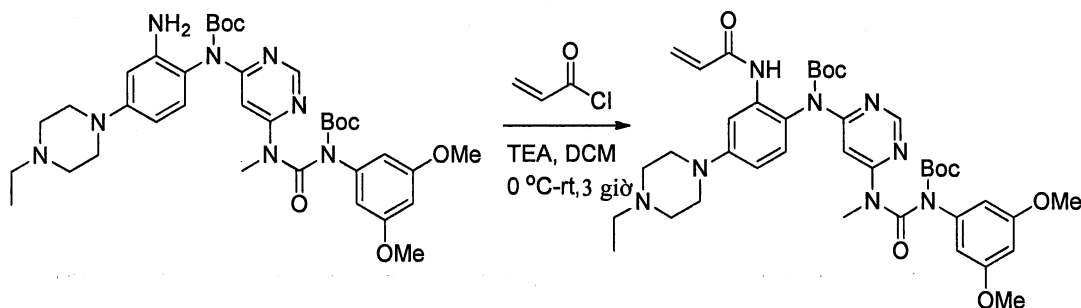
NaH (0,0314g, 0,786 mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa 1-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-(6-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-methyl-1-tert-butyl carbonyl ure (0,25g, 0,393 mmol) trong DMF khan (4mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 15 phút. Tiếp đó di-tert-butyl dicarbonyl (0,12 mL, 0,589 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetat và nước lạnh. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng ethyl acetat (3x20mL). Pha hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH, 97:3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,280g, hiệu suất 96%) có dạng rắn màu nâu. ¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,44-6,21 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,49 (s, 3H), 3,49 (t, 4H), 2,62 (t, 4H), 2,49 (q, 2H), 1,38 (d, 18H), 1,14 (t, 3H); MS (ESI): 737,5 [M+H]⁺.



e. tert-butyl (2-amino-4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)(6-(3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-tert-butyl carbonyl ureido)pyrimidin-4-yl)carbamate

1-metyl-3-*tert*-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)carbamát

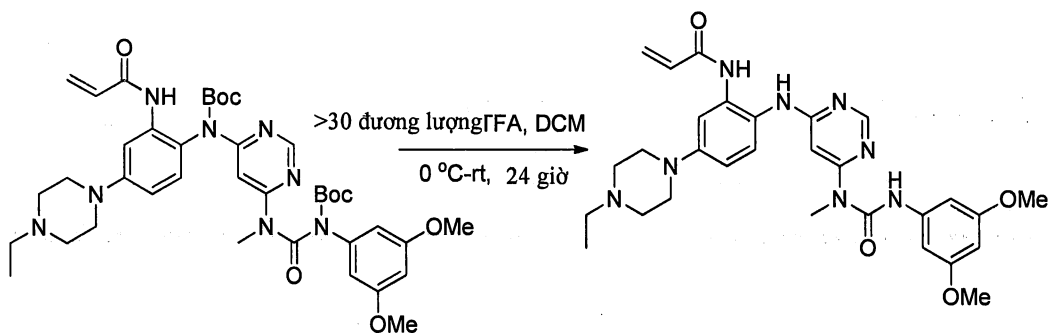
Hỗn hợp chứa *tert*-butyl (6-(3-(3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-*tert*-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)(4-(4-etylpipezazin-1-yl)-2-nitrophenyl)carbamát (0,280g, 0,380 mmol) và Raney nickel (0,05g) trong hỗn hợp chứa MeOH và THF (1:1) (10mL) được khuấy trong thời gian 36 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới khí hydro (bình cầu). Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua đệm Xelit. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,14g, hiệu suất 52%). MS (ESI): 707,7 [M+H]⁺.



f. *tert*-butyl (2-acrylamido-4-(4-etylpipezazin-1-yl)phenyl)(6-(3-(3,5-

dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-*tert*-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)carbamát

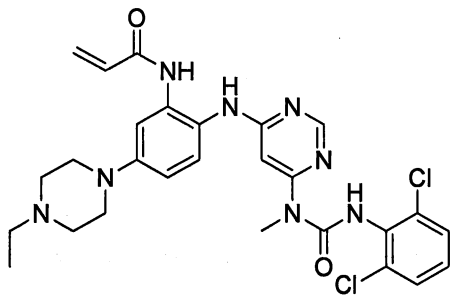
Bổ sung TEA (0,08mL, 0,594 mmol) dưới khí argon vào dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl (2-amino-4-(4-etylpipezazin-1-yl)phenyl)(6-(3-(3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-*tert*-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)carbamát (0,14g, 0,183 mmol) trong DCM khan (5 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 15 phút và được bổ sung từ từ acryloyl clorua (0,03 mL, 0,396 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng được khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và nước. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng DCM (3x20mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH, 97:3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,070g, hiệu suất 46%) có dạng rắn màu nâu. MS (ESI): 761,4 [M+H]⁺.



g. N-(2-(((6-(3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

TFA (0,35 mL, 5 thể tích) được bổ sung từ từ vào dung dịch khuấy chứa *tert-butyl* (2-acrylamido-4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)(6-(3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert-butyl* cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)carbamate (0,070g, 0,124 mmol) trong DCM khô (2 mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 24 giờ. Sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng LCMS, sau khi hoàn thành phản ứng, lượng dung môi vượt quá được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được pha loãng bằng DCM và dung dịch bão hòa trong nước chứa NaHCO₃. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng DCM (3x10mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (DCM/MeOH, 97:3) để thu được 45mg sản phẩm mong muốn bằng HPLC độ tinh khiết 80%, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Điều kiện: Cột: XBRIDGE-C18 (19,0x150mm, 5micron); (Pha động: A; 0,1% TFA trong nước, B; ACN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, hiệu suất 37%) có dạng rắn màu trắng nhạt. ¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ 12,85 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,22-6,13 (m, 2H), 5,80-5,73 (m, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,28 (t, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,60 (t, 4H), 2,47 (q, 2H), 1,12 (t, 3H); MS (ESI): 561,60 [M+H]⁺; HPLC: 96,04%, rt: 6,40 phút.

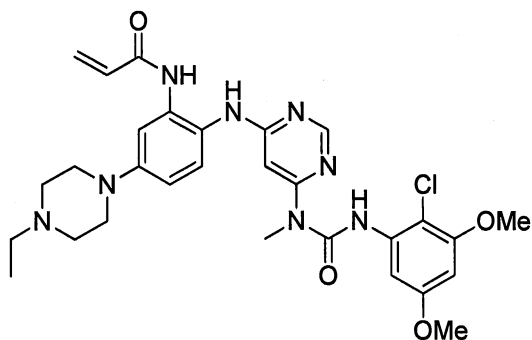
VÍ DỤ – 140



N-(2-(((6-(3-(2,6-dichlorophenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2H (Ví dụ 139), 2,6-dichloanilin thay thế trong bước (a) và (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan trong bước (b) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất 3,2%) có dạng rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 12,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,25-6,16 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,35-3,24 (m, 7H), 2,62 (t, 4H), 2,49 (q, 2H), 1,14 (t, 3H); MS (ESI): 569,10 $[\text{M}]^+$; HPLC: 96,98%, rt: 3,49 phút.

Ví dụ – 141

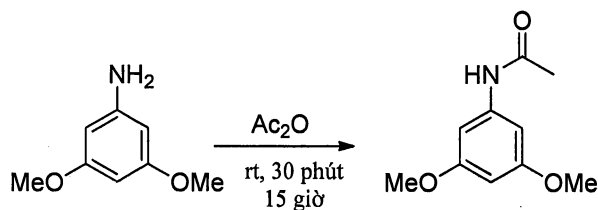


N-(2-(((6-(3-(2-chloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2H (Ví dụ 139), 2-chloro-3,5-dimethoxyanilin thay thế (quy trình được thể hiện dưới đây) trong bước (a) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, hiệu suất 6,8%) có dạng rắn màu trắng nhạt. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 13,46 (s, 1H), 8,43 (s,

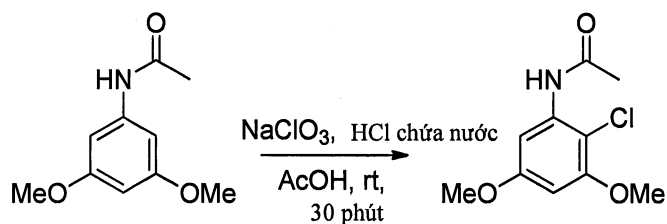
¹H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,79-5,74 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,28 (t, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,59 (t, 4H), 2,47 (q, 2H), 1,12 (t, 3H); MS (ESI): 595,15 [M]⁺; HPLC: 98,14%, rt: 3,49 phút.

Điều chế 2-clo-3,5-dimetoxyanilin



a. N-(3,5-dimethoxyphenyl)axetamit

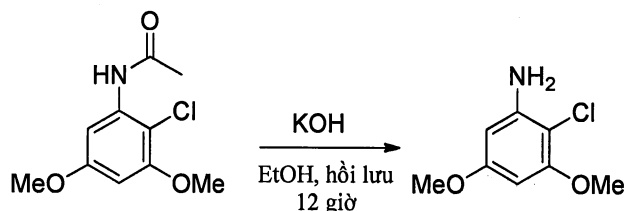
Anhydrit axetic (6,5 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch khuấy chứa 3,5-dimetoxi anilin (10g, 65,359 mmol) trong toluen (50 mL) dưới khí argon ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong thời gian 15 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hexan và kết tủa tạo thành được thu bằng cách lọc và được làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (12,5g, hiệu suất 98%) có dạng rắn màu trắng nhạt. ¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7,38 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,15 (s, 3H); MS (ESI): 196,1 [M+H]⁺.



b. N-(2-clo-3,5-dimetoxi phenyl)axetamit

Bổ sung 32% dung dịch axit hydrocloric chứa nước (14 mL) vào dung dịch khuấy chứa N-(3,5-dimetoxi-phenyl)-axetamit (5g, 25,64 mmol) trong axit axetic (17 mL), sau đó bổ sung dung dịch chứa natri clorat (1,16g, 11 mmol) trong nước (1,5 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá và làm cho nó bazơ với bột K₂CO₃. Kết tủa được lọc ra và được rửa bằng nước. Cặn được tinh

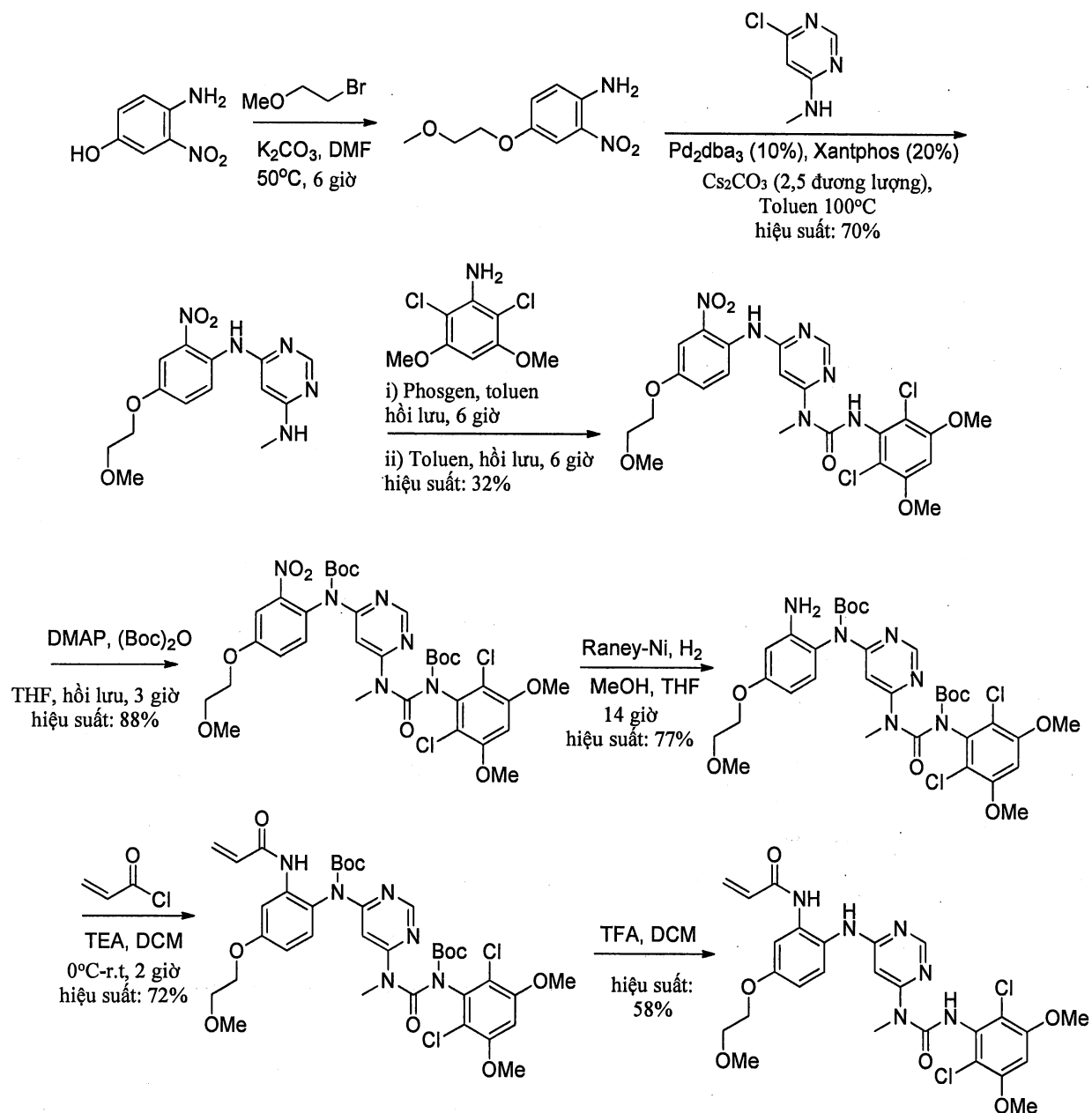
chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (Hexane/EtOAc, 88:12) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,8g, hiệu suất 31%) có dạng rắn màu trắng. $^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 9,36 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); MS (ESI): 230,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



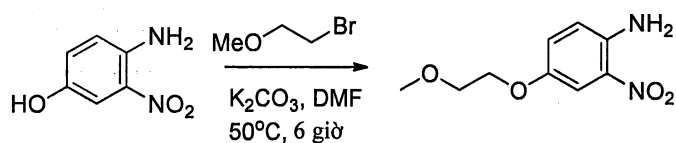
c. 2-clo-3,5-dimetoxyanilin

Kali hydroxit (2,19g, 39,18 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(2-clo-3,5-dimetoxyphenyl)axetamit (1,8g, 7,837 mmol) trong EtOH (100mL) và nước (10mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 12 giờ. EtOH dư được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được cặn. Cặn tiếp đó được chia từng phần giữa nước và dietyl ete. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô đặc dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,2g, hiệu suất 82%) có dạng rắn màu trắng. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 5,97 (s, 2H), 4,08 (brs, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI): 188,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Quy trình 2I: Ví dụ – 142



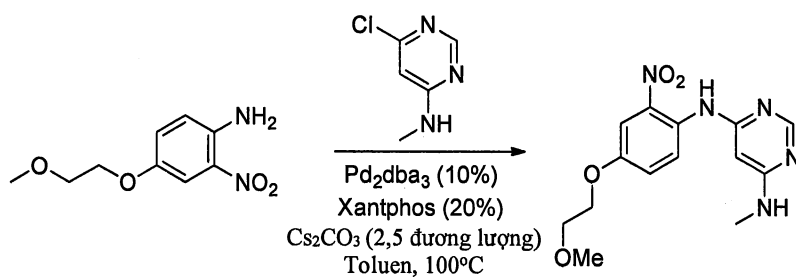
N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(2-methoxyethoxy)phenyl)acrylamit



a. 4-(2-methoxyethoxy)-2-nitroaniline

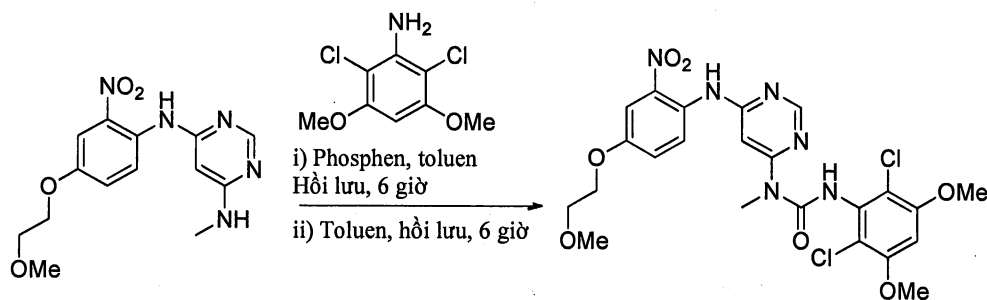
Kali cacbonat dạng bột và dạng khô (3,58g, 0,025mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-amino-3-nitrophenol (2g, 0,012mol) trong DMF (20mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Bổ sung từng giọt 1-brom-2-methoxyetan (1,34mL, 0,014mol)

được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp phản ứng tạo thành được hồi lưu qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô đặc và được pha loãng bằng ethyl axetat và nước. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng ethyl axetat (3x30mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,6g, hiệu suất: 24%) có dạng rắn. MS (ESI): 213,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



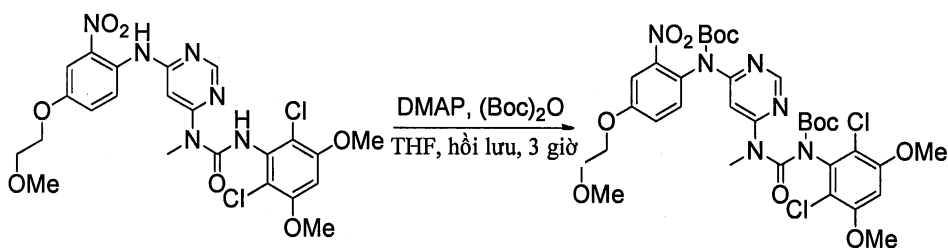
b. N^4 -(4-(2-methoxyethoxy)-2-nitrophenyl)- N^6 -methylpyrimidin-4,6-diamin

4-(2-methoxyethoxy)-2-nitroanilin (0,6g, 2,830mmol) và 6-clo-N-metylpyrimidin-4-amin (0,404 g, 2,830 mmol) được đưa vào trong 10mL toluen khô trong ống bịt kín dưới khí argon ở nhiệt độ trong phòng. Việc làm sạch bằng khí argon liên tục trong thời gian 5 đến 10 phút nữa. Tiếp đó Cs_2CO_3 (2,3 g, 7,075 mmol, 2,5 đương lượng) và Xantphos (0,490g, 0,849 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm sạch bằng khí argon trong thời gian 5 phút, sau đó bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,518 g, 0,566 mmol) vào. Việc làm sạch khí argon liên tục trong khoảng thời gian 5 phút nữa trước khi bịt kín lọ nhỏ phản ứng. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 7 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC (DCM:MeOH, 98:2), khối phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được bay hơi dưới chân không để có được cặn thô. Cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,93g, hiệu suất: 70%); MS (ESI): 320,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



c. 3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-(6-((4-(2-methoxyethoxy)-2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-methylurea

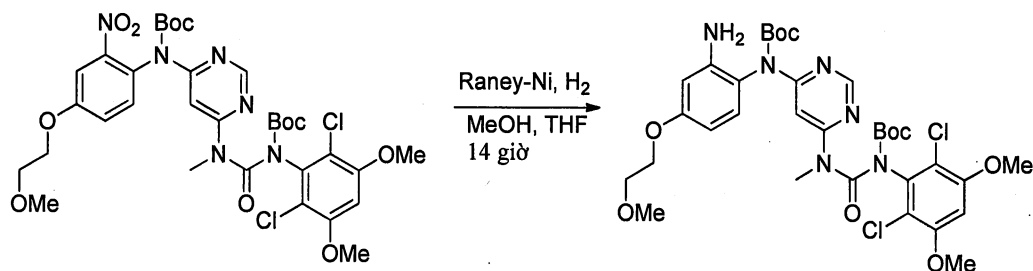
Bổ sung 20% phosgen trong toluen (4,4mL, 9,0mmol) dưới khí argon vào dung dịch khuấy chứa 2,6-dichloro-3,5-dimethoxyanilin (500mg, 2,252 mmol) trong dioxan (10 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 90°C, và tiếp đó được để làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong toluen (10mL). Bổ sung N4-(4-(2-methoxyethoxy)-2-nitrophenyl)-N6-methylpyrimidin-4,6-diamin (0,718g, 8,358 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng tạo thành tiếp đó được hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC (Hexan:EtOAc, 7:3), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được cô đặc dưới chân không để thu được hỗn hợp phản ứng thô. Chất rắn được kết tủa nhờ bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng thô được lọc, được rửa bằng ete và pentan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,285, hiệu suất: 32%) có dạng rắn màu trắng. MS (ESI): 567,0 [M+H]⁺.



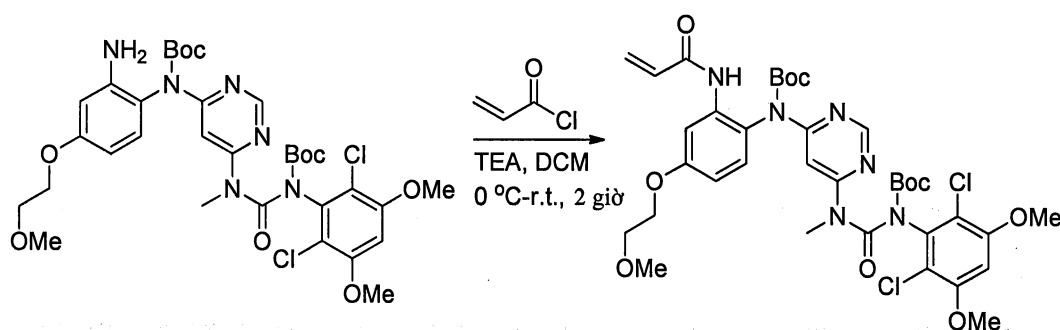
d. tert-butyl (6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-tert-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)(4-(2-methoxyethoxy)-2-nitrophenyl)carbamate

DMAP (0,025g, 0,2 mmol), và di-*tert-butyl* dicacbonat (0,438g, 2,009 mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa 3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-(6-((4-(2-methoxyethoxy)-2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-methylurea (0,285g, 0,502 mmol) trong THF khan (10mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành

được hồi lưu trong thời gian 3 đến 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC (Hexan:EtOAc, 1:1), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được cô đặc dưới chân không để thu được cặn thô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,35g, hiệu suất: 88%) có dạng rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): 767,1 $[M+H]^+$.

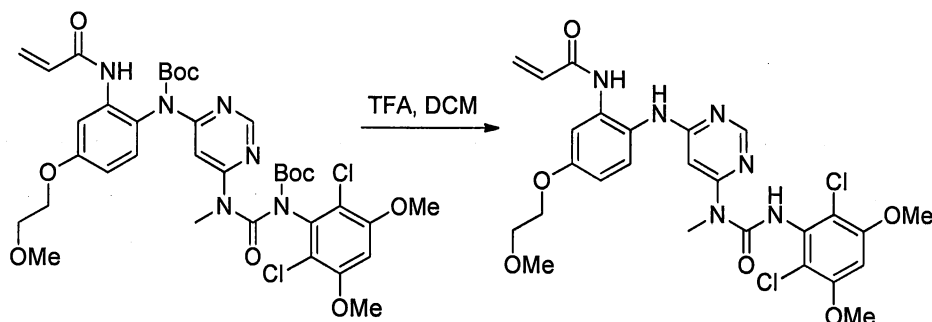


e. *tert*-butyl (2-amino-4-(2-methoxyethoxy)phenyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert*-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)carbamate
Raney nickel (0.05g) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert*-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)(4-(2-methoxyethoxy)-2-nitrophenyl)carbamate (0,350g, 0,456mmol) trong hỗn hợp chứa THF và MeOH (10mL) và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới khí hydro (bình cầu). Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua đệm Xelit. Dịch lọc được cô đặc để thu được cặn thô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (MeOH:DCM, 5:95) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,26g, hiệu suất: 77%) có dạng rắn. MS (ESI): 737,2 $[M+H]^+$.



f. *tert*-butyl (2-acrylamido-4-(2-methoxyethoxy)phenyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert*-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)carbamate
Bổ sung TEA (0,09mL, 0,704 mmol) vào dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl (2-amino-4-(2-methoxyethoxy)phenyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert*-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)carbamate (0,26g, 0,352 mmol) trong

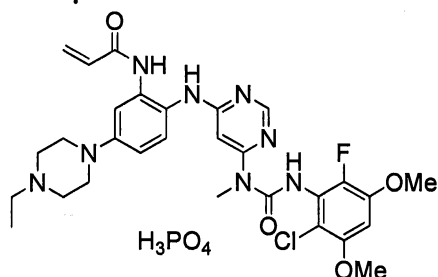
DCM khan (6 mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 15 phút và được bổ sung từ từ acryloyl clorua (0,04 mL, 0,528 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và nước. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng DCM (3x30mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,200g, hiệu suất: 72%) có dạng rắn. MS (ESI): 791,2 [M+H]⁺.



g. N-(2-(((6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(2-metoxyetoxy)phenyl)acrylamit

TFA (0,38 mL, 5,05mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch khuấy chứa *tert-butyl* (2-acrylamido-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-*tert-butyl* cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)carbamat (0,2g, 0,252 mmol) trong DCM (2 mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 12 giờ. Sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Sau khi hoàn thành phản ứng, lượng dung môi vượt quá được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được rửa bằng ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (86 mg, hiệu suất: 58%) có dạng rắn màu trắng. ¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ12,01 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,33 (s, 1H); 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,89 (s,1H), 6,79 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,23 (d, 2H), 5,72(d, 1H), 4,08 (m,2H), 3,93 (s, 6H), 3,66 (m, 2H), 3,31(s,3H), 3,23(s,3H), MS (ESI): 591,3 [M+H]⁺; HPLC: 96,04%, rt: 3,72 phút.

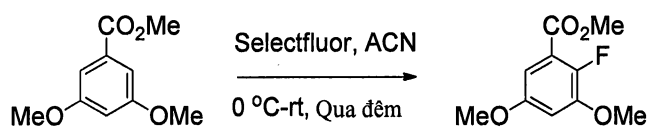
Ví dụ: 144



N-(2-(((6-(3-(2-clo-6-flo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido) pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-etyl piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2I (Ví dụ 142), N⁴-(4-(4-etyl piperazin-1-yl)-2-nitrophenyl)-N⁶-metylpyrimidin-4,6-diamin thay thế (Quy trình 2C, Ví dụ 108, các bước a – d) và 2-clo-6-flo-3,5-dimetoxyanilin (Quy trình được thể hiện dưới đây) trong bước (c) để thu được hợp chất cuối cùng nêu ở đề mục này (0,46 mg, hiệu suất: 2,6% trong năm bước) có dạng rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): 813,1 [M+H]⁺. Amin tự do (46mg, 0,075mmol) được hòa tan trong hỗn hợp etyl axetat: DCM: MeOH và được xử lý bằng axit phosphoric (7mg, 0,075mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, chất rắn được kết tủa được lọc và được rửa bằng ete và pentan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (34,7 mg, hiệu suất: 65%) có dạng rắn màu trắng nhạt. ¹HNMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 12,15 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,51-6,45 (m, 1H), 6,25-6,20 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,23 (t, 4H), 3,14 (t, 4H), 2,54-2,50 (m, 5H), 1,05 (t, 3H); MS (ESI): 613,2 (M-H₃PO₄)⁺; HPLC: 98,6%, rt: 6,13 phút.

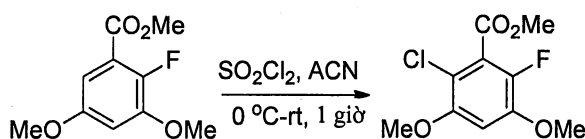
Điều chế 2-clo-6-flo-3,5-dimetoxyanilin



a. metyl 2-flo-3,5-dimetoxybenzoat

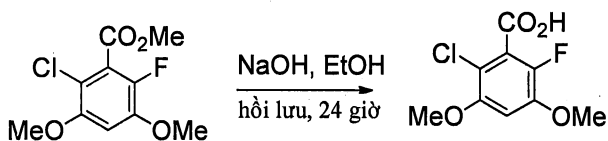
Huyền phù chứa Selectfluor (48,9g, 0,15mol) trong axetonitril (1,1L) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl-3,5-dimetoxy benzoat (20g, 0,10mol) trong axetonitril ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm ấm

đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới chân không, được pha loãng bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa và etyl axetat. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng etyl axetat (3x200mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (gradient hexan/ete từ 30:1 đến 4:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4g, hiệu suất: 16,9%).



b. methyl 2-clo-6-flo-3,5-dimetoxybenzoat

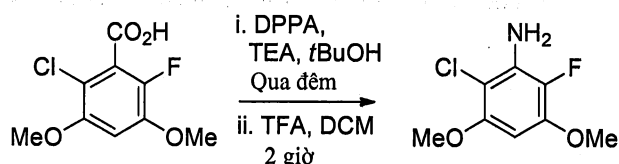
SO_2Cl_2 (2,20g, 0,016mol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa methyl-2-flo-3,5-dimetoxy benzoat (3,5g, 0,016 mol) trong axetonitril (40mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat (3x30mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel sử dụng dung môi rửa giải (gradient hexan/ete (20:1) thành hexan/ete (5:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,7g, hiệu suất: 67%) có dạng rắn.



c. Axit 2-clo-6-flo-3,5-dimetoxybenzoic

Huyền phù chứa methyl 2-clo-6-flo-3,5-dimetoxybenzoat (2,7g, 0,010mol) và natri hydroxit (1,088g, 0,0272) trong etanol khan (30mL) được hồi lưu trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc dưới chân không để tạo ra cặn thô. Cặn tạo thành được hòa tan trong

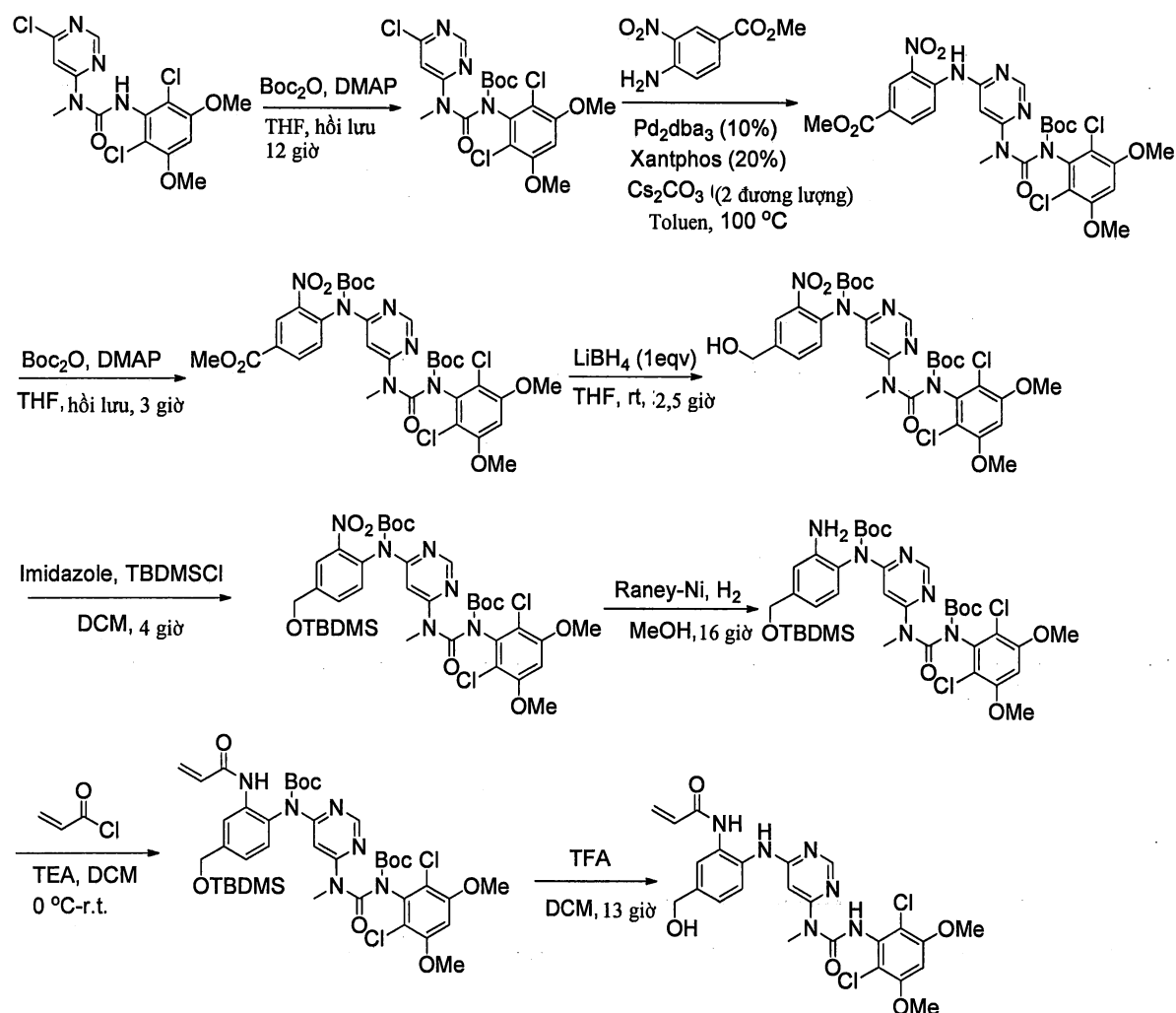
nước và được chiết bằng ete (3X30mL). Lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl đặc và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước lạnh và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,8g, hiệu suất: 71%) có dạng rắn.



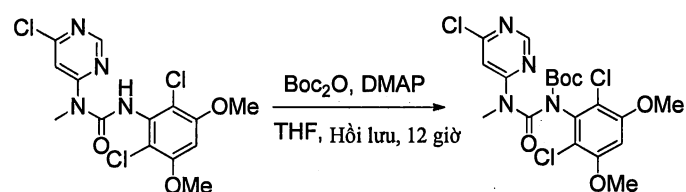
d. 2-clo-6-flo-3,5-dimetoxyanilin

Huyền phù chứa axit 2-clo-6-flo-3,5-dimetoxybenzoic (1,8g, 0,0077 mol) và triethyl amin (0,934g, 0,0092mol) trong *tert*-BuOH(50mL) được khuấy trong thời gian 5 phút. Bổ sung diphenyl phosphoryl azit (2,53g, 0,0092mol) vào hỗn hợp phản ứng tạo thành và được gia nhiệt lên đến 82°C và được giữ ở nhiệt độ này qua đêm. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được cô đặc trong chân không để thu được cặn thô. Cặn tạo thành được hòa tan trong diclometan (20mL) và được làm mát đến nhiệt độ 0°C. TFA (4mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng tạo thành tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới chân không và cặn thô được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch natri cacbonat bão hòa. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng etyl axetat (3x30mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel sử dụng dung môi rửa giải (gradien hexan đến hexan-ete (65:35)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,95g, hiệu suất: 60%) có dạng rắn. MS (ESI): 205,7 [M+H]⁺.

Quy trình 2J – Ví dụ 145



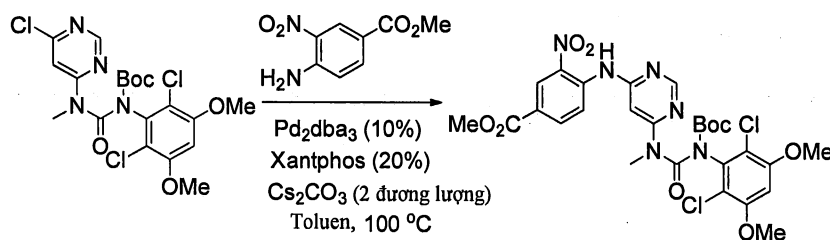
N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(hydroxymethyl)phenyl)acrylamit



a. 1-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-tert-butylcarbamate

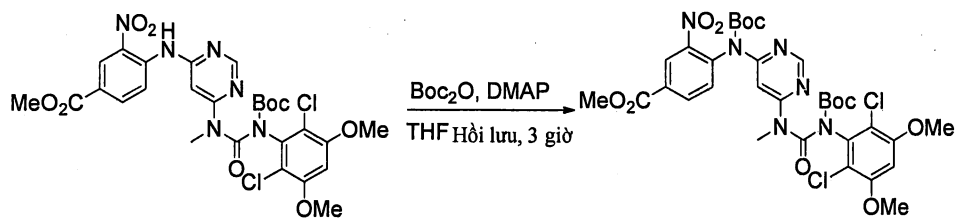
DMAP (0,080g, 0,655 mmol) và di-*tert-butyl* dicacbonat (2,9mL, 12,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa 1-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylure (Quy trình 2E, bước b; 2,6g, 6,632mmol) trong THF khan (20mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được hồi

lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC (EtOAc:Hexan 3:7), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được cô đặc dưới chân không để thu được cặn thô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,5g, hiệu suất: 69,4%) có dạng rắn. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8,73 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).



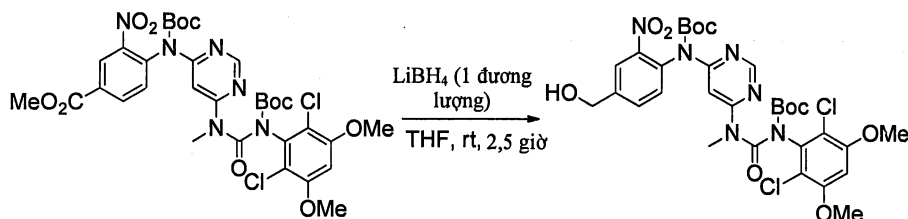
b. methyl 4-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-tert-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrobenzoat

Metyl 4-amino-3-nitrobenzoat (0,956g, 0,004mol) và 1-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-*tert-butyl* caronat ure (2g, 0,004mol) được đưa vào trong 10mL toluen khô trong ống bít kín ở nhiệt độ trong phòng và khí argon được làm sạch trong thời gian 5 đến 10 phút. Tiếp đó Cs_2CO_3 (3,25g, 0,01mol) và Xantphos (0,46g, 0,0008 mol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm sạch bằng khí argon trong thời gian 5 phút, sau đó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,36g, 0,0004mol) được bổ sung vào. Việc làm sạch bằng khí argon liên tục trong khoảng thời gian 5 phút nữa trước khi bít kín lọ nhỏ phản ứng. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, khối phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được bay hơi dưới chân không để tạo ra cặn thô. Cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,10g, hiệu suất: 79%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 10,3 (s, 1H), 9,00-8,95 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).



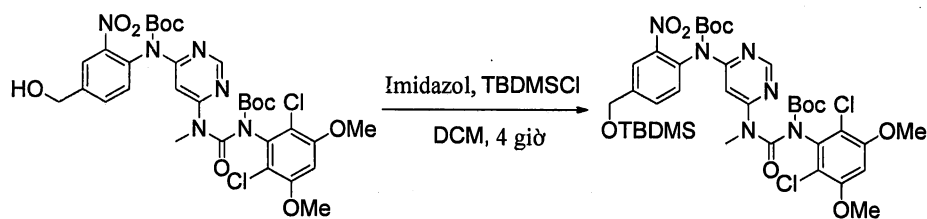
c. methyl 4-(((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-tert-butyl ureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrobenzoat

DMAP (0,039g, 0,322 mmol) và di-*tert-butyl* dicacbonat (1,48mL, 6,45mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa methyl 4-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert-butyl* cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrobenzoat (2,1g, 3,22 mmol) trong THF khan (5mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC (EtOAc:Hexan 40:60), hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được cô đặc dưới chân không để thu được cặn thô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,1g, hiệu suất: 87%) có dạng rắn. MS (ESI): 751,0 [M]⁺.



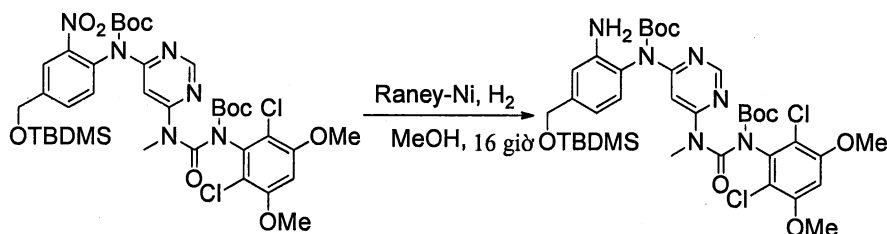
d. *tert-butyl* (6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert-butyl* cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)(4-(hydroxymetyl)-2-nitrophenyl)carbamate

Lithi bohýđrua (0,049g, 2,26mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 4-(((*tert*-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert-butyl* ureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrobenzoat (1,7g, 2,26 mmol) trong THF khan (18mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được để làm ấm đến nhiệt độ trong phòng khoảng 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được làm nguội bằng nước đá và được pha loãng bằng etylaxetat. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng etyl axetat (3x20mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,480g, hiệu suất: 29%) có dạng rắn. MS (ESI): 723,2 [M]⁺.



e. tert-butyl (4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2-nitrophenyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-tert-butyl carbonyl ureido)pyrimidin-4-yl)carbamate

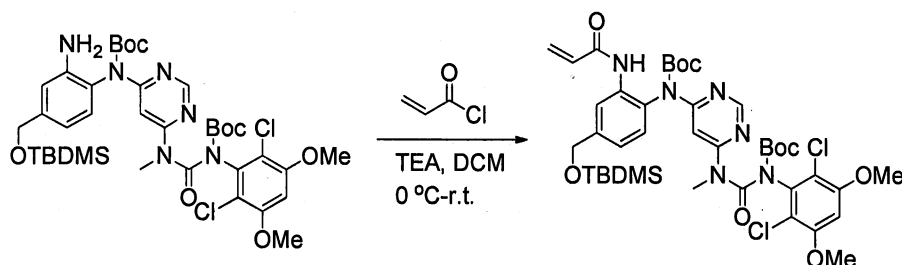
Imidazol (0,071g, 1,051mmol) và TBDMS-Cl (0,118g, 0,787 mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa *tert-butyl* (6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert-butyl* carbonyl ureido)pyrimidin-4-yl)(4-(hydroxymethyl)-2-nitrophenyl)carbamate (0,380g, 0,525 mmol) trong diclometan khan (5mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được pha loãng bằng DCM và nước. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng DCM (3x10mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,330g, hiệu suất: 75%) có dạng rắn. MS (ESI): 837,4 [M]⁺.



f. tert-butyl (2-amino-4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-tert-butyl carbonyl ureido)pyrimidin-4-yl)carbamate

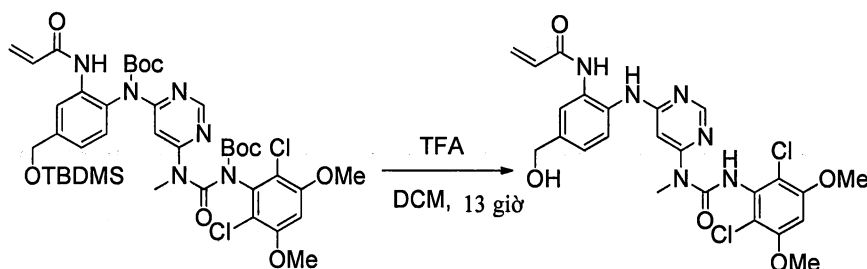
Raney nickel (0,06g) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert-butyl* (4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2-nitrophenyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert-butyl* carbonyl ureido)pyrimidin-4-yl)carbamate (0,3g, 0,358 mmol) trong MeOH (5mL) và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới khí hydro (bình cầu). Hỗn hợp phản ứng được lọc thông

qua đệm Xelit. Dịch lọc được cô đặc để thu được cặn thô mà tiếp đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,180g, hiệu suất: 64%) có dạng rắn. MS (ESI): 807,2 [M]⁺.



g. *tert*-butyl (2-acrylamido-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert*-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)carbamate

Bổ sung TEA (0,08mL, 0,557 mmol) dưới khí argon vào dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl (2-amino-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-*tert*-butyl cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)carbamate (0,180g, 0,223 mmol) trong DCM khan (5 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 15 phút và được bổ sung từ từ acryloyl chloride (0,03 mL, 0,334 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được cô đặc và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này mong muốn (0,130g, hiệu suất: 68%) có dạng rắn. MS (ESI): 861,3 [M]⁺.

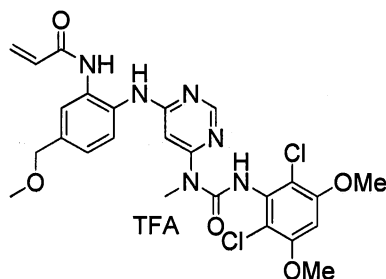


h. N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(hydroxymethyl)phenyl)acrylamide

TFA (1,0 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl (2-acrylamido-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-

dimetoxypenyl)-1-metyl-3-*tert-butyl* cacbonat ureido)pyrimidin-4-yl)carbammat (0,130g, 0,150mmol) trong DCM khô (3 mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 13 giờ. Sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng LCMS, sau khi hoàn thành phản ứng, lượng dung môi vượt quá được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được pha loãng bằng DCM và dung dịch bão hòa trong nước chứa NaHCO₃. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng DCM (3x10mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được 95mg sản phẩm mong muốn bằng HPLC độ tinh khiết 84%, tiếp đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (Điều kiện: Cột: X bridge C18 (19mm x 150mm, 5µm); (Pha động: A; 0,01% TFA trong nước, B; ACN) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (16mg, hiệu suất: 16%) có dạng rắn màu trắng. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 12,08 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,53-7,46 (q, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,25 (s, 3H); MS (ESI): 547,0 [M+H]⁺; HPLC: 97,4%, rt: 3,83 phút.

Ví dụ 147

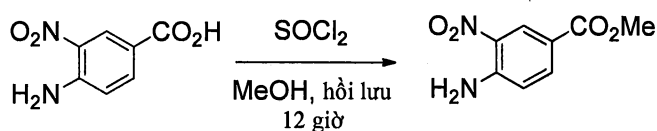


N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido) pyrimidin-4-yl)amino)-5-(methoxymethyl)phenyl)acrylamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2I (Ví dụ 142), N⁴-(4-(methoxymethyl)-2-nitrophenyl)-N⁶-methylpyrimidin-4,6-diamin thay thế (quy trình được thể hiện dưới đây) trong bước (c) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,0 mg, hiệu suất: 1,8%) có dạng rắn màu

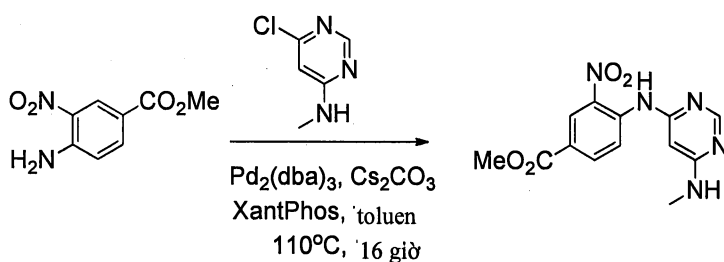
trắng nhạt, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 12,30 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,34 (s, 3H); MS (ESI): 561,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 95,76%, rt: 4,36 phút.

Điều chế N^4 -(4-(metoxymetyl)-2-nitrophenyl)- N^6 -metylpyrimidin-4,6-diamin



a. metyl 4-amino-3-nitrobenzoat

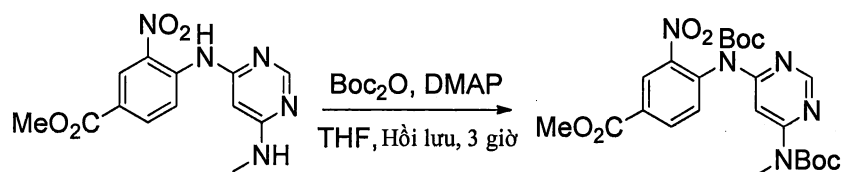
Thionyl clorua (19,4g, 164,85 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-nitrobenzoic (20g, 109,89 mmol) trong metanol (200mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Chất rắn màu vàng đã kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (22g, hiệu suất: 100%) có dạng rắn. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8,85 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,40 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).



b. metyl 4-((6-(metylamin)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrobenzoat

6-clo-N-metylpyrimidin-4-amin, 3 (3g, 20,97mmol) và metyl 4-amino-3-nitrobenzoat (3,9g, 20,97mmol) được đưa vào trong toluen (5mL) trong ống bịt kín dưới khí argon ở nhiệt độ trong phòng. Khí argon được làm sạch trong thời gian 5 đến 10 phút. Tiếp đó Cs_2CO_3 (17,0g, 52,4mmol) và Xantphos (3,6g, 6,29mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm sạch bằng khí argon trong thời gian 5 phút, sau đó bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,8g, 4,19mmol) vào. Sự làm

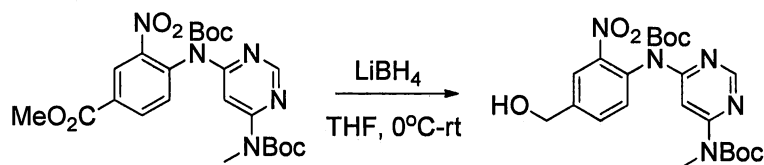
sạch khí agon liên tục trong khoảng thời gian 5 phút nữa trước khi bật kín lọ nhỏ phản ứng. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến rt, được lọc thông qua tầng xelit và dịch lọc được bay hơi dưới chân không để tạo ra cặn thô. Cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,2g, hiệu suất: 51%) có dạng rắn; MS (ESI): 304,2 [M+H]⁺.



c. methyl 4-((tert-butoxycarbonyl)(6-((tert-

butoxycarbonyl)(methyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrobenzoat

DMAP (0,497 g, 4,078 mmol) và di-*tert-butyl* dicacbonat (8,89g, 40,78 mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian-4 (3,1g, 10,197mmol) trong THF khan (35mL) dưới khí agon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong thời gian 2-3h. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được cô đặc dưới chân không để thu được cặn thô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,9g, hiệu suất: 37%) có dạng rắn. MS (ESI): 504,0 [M+H]⁺.

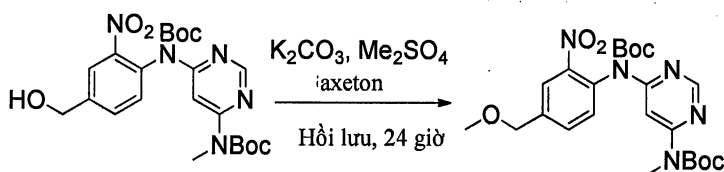


d. *tert*-butyl (6-((tert-butoxycarbonyl)(4-(hydroxymethyl)-2-

nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)(methyl)carbamate

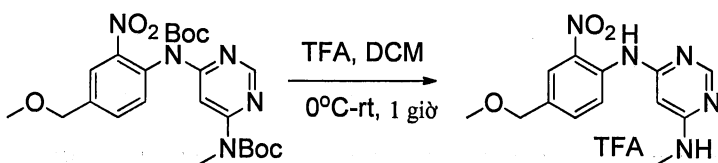
Lithi bohýđrua (0,157g, 7,14 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 4-((tert-butoxycarbonyl)(6-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrobenzoat (1,8g, 3,57 mmol) trong THF (20mL) dưới khí agon ở

nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được làm ấm đến rt và được khuấy trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được làm nguội bằng nước đá và được pha loãng bằng ethyl axetat. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng ethyl axetat (3x40mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và được cô đặc để tạo ra cặn thô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất trung gian mong muốn-6 (1,2g, 75%) có dạng rắn. MS (ESI): 476,1 [M+H]⁺.



e. tert-butyl (6-((tert-butoxycarbonyl)(4-(methoxymethyl)-2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)(methyl)carbamate

Bổ sung kali cacbonat (0,48g, 6,97mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (6-((tert-butoxycarbonyl)(4-(hydroxymethyl)-2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)(methyl)carbamate (1,5g, 3,488mmol) trong axeton (20mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung thêm dimethyl sulfat (0,87g, 6,97mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành tiếp đó được hồi lưu trong thời gian 24 giờ và tiếp đó được để làm mát đến rt. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới chân không để thu được cặn thô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,3g, hiệu suất: 19%) có dạng rắn. MS (ESI): 490,55 [M+H]⁺.

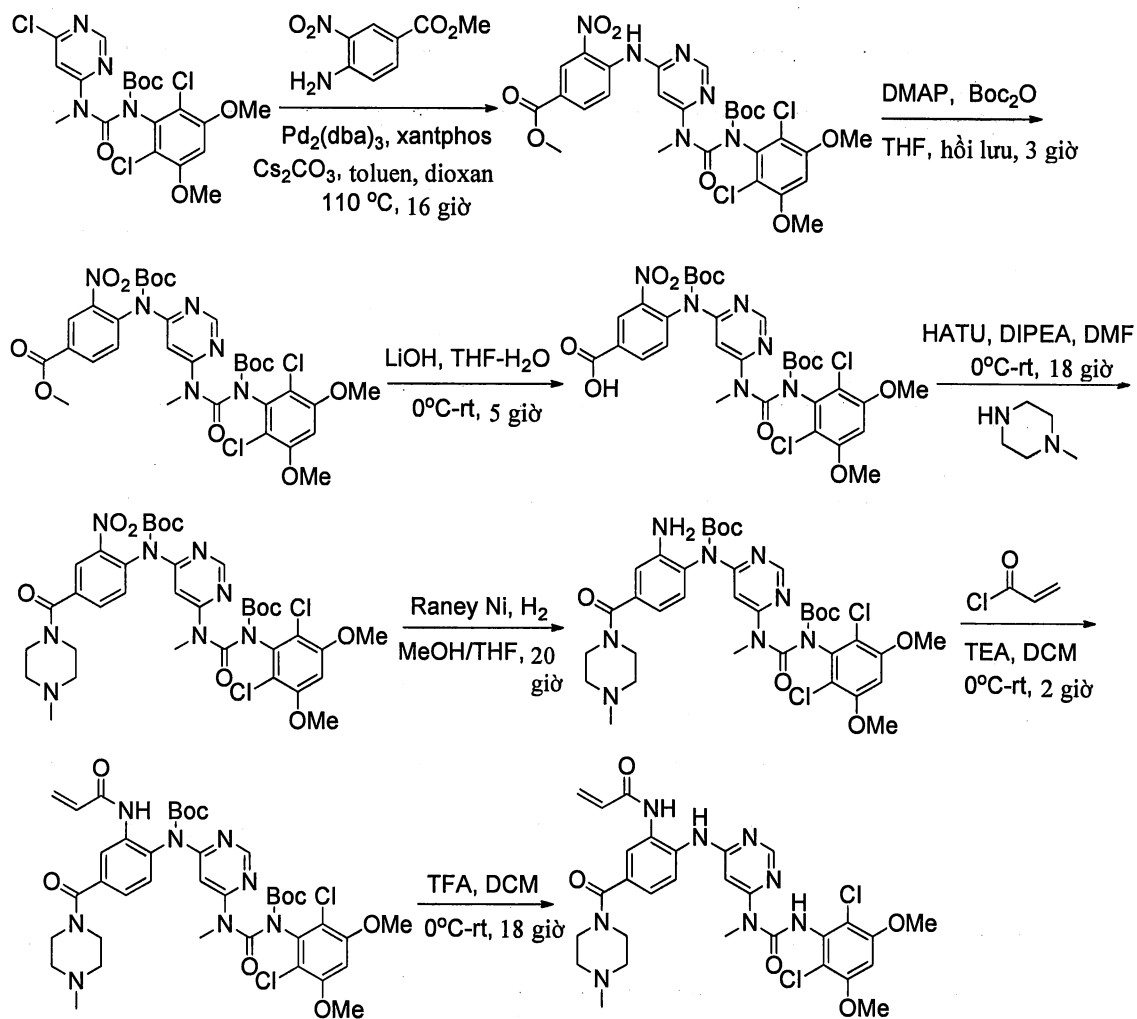


f. N⁴-(4-(methoxymethyl)-2-nitrophenyl)-N⁶-methylpyrimidin-4,6-diamin

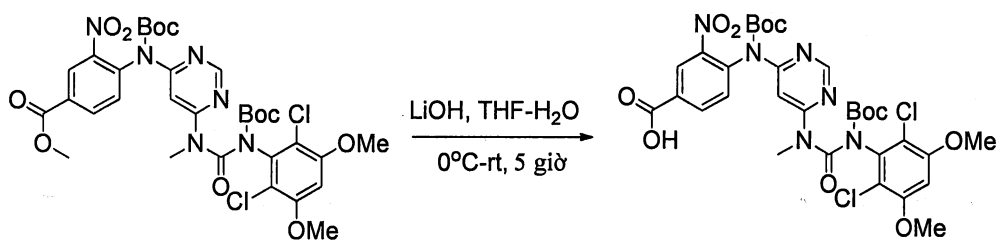
TFA (5mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch khuấy chứa tert-butyl (6-((tert-butoxycarbonyl)(4-(methoxymethyl)-2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)(methyl)carbamate (0,85g) trong DCM khô (10 mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy

trong thời gian 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, lượng dung môi vượt quá được loại bỏ dưới áp suất giảm và được rửa bằng ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,7g thô) có dạng rắn. MS (ESI): 290,2 [M+H]⁺.

Quy trình 2K - Ví dụ 148

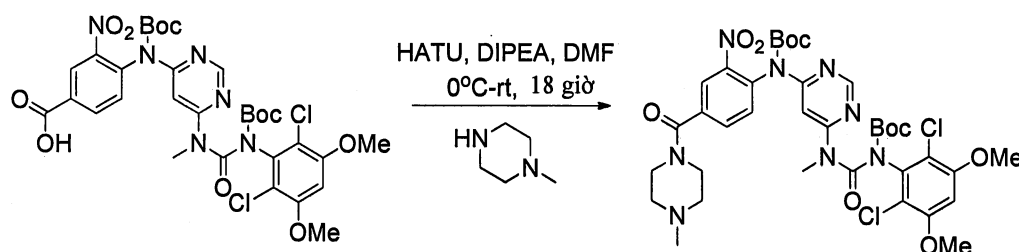


N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)acrylamit

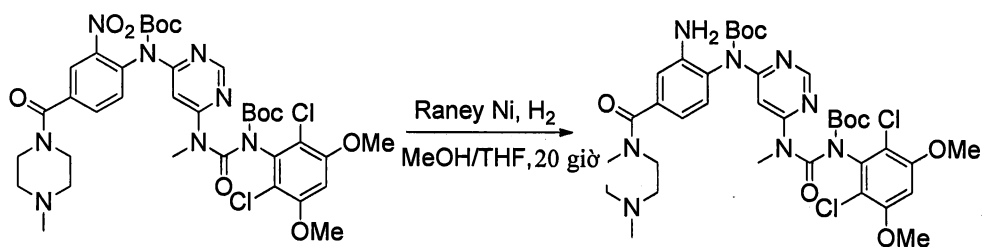


a. Axit 4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(tert-butoxycarbonyl)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrobenzoic

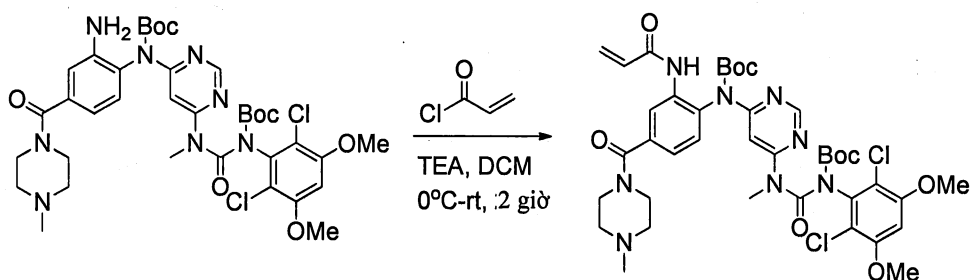
Lithi hydroxit (0,08g, 2,99mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)(6-(3-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrobenzoat (1,5g, 1,997mmol) (Quy trình 2J, Bước c) trong hỗn hợp chứa THF (10mL) và nước (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC (EtOAc:Hexan 3:7), hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới chân không để tạo ra cặn thô. Cặn tạo thành được hòa tan trong nước và được chiết bằng ete (3X30mL). Lớp chứa nước được axit hóa bằng 10% dung dịch axit xitric và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước lạnh và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,3g, hiệu suất: 93%) có dạng chất rắn màu nâu sáng. MS (ESI): 737,2 [M+H]⁺.



b. *tert*-butyl (2-nitro-4-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-3-*tert*-butoxycarbonyl-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)carbamate DIPEA (0,3mL, 1,62mmol), HATU (0,515g, 1,355mmol) và *N*-methyl piperazin, 6 (0,09mL, 0,813mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-((*tert*-butoxycarbonyl)(6-(3-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrobenzoic (0,4g, 0,542mmol) trong DMF (5mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí argon. Hỗn hợp phản ứng tạo thành tiếp đó được để làm ấm đến rt và được khuấy trong thời gian 18 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC (MeOH:DCM 1:19), nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất rắn thô kết tủa được lọc, được làm khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,27g, hiệu suất: 61%) có dạng rắn. MS (ESI): 819,1 [M+H]⁺.



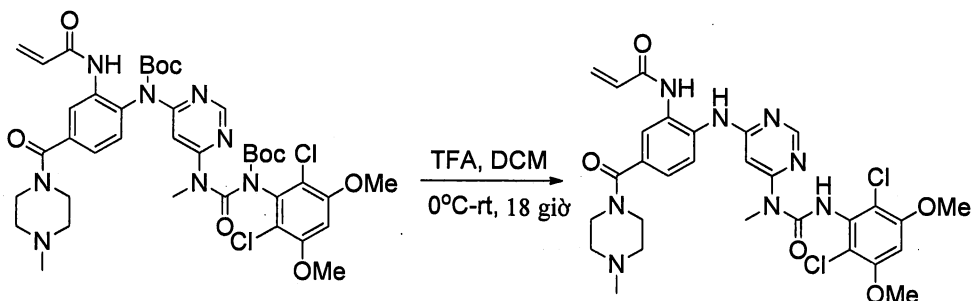
c. *tert*-butyl (2-amino-4-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimethoxyphenyl)-3-*tert*-butoxycarbonyl-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)carbamate
 Raney nickel (0,06g) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (2-nitro-4-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimethoxyphenyl)-3-*tert*-butoxycarbonyl-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)carbamate (0,27g, 0,329mmol) trong hỗn hợp chứa MeOH (4mL) và THF (4mL) và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua tầng Xelit. Dịch lọc được cô đặc, để thu được hợp chất thô nêu ở tiêu đề (0,22g, hiệu suất: 84%) có dạng rắn. MS (ESI): 789,4 [M+H]⁺.



d. *tert*-butyl (2-acrylamido-4-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimethoxyphenyl)-3-*tert*-butoxycarbonyl-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)carbamate

Bổ sung TEA (0,08mL, 0,557 mmol) dưới khí argon vào dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl (2-amino-4-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimethoxyphenyl)-3-*tert*-butoxycarbonyl-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)carbamate (0,22g, 0,278mmol) trong DCM khan (5 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 15 phút. và được bổ sung từ từ acryloyl chloride (0,037g, 0,417 mmol) vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa và được pha loãng bằng DCM. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng DCM (3x20mL). Pha hữu cơ

được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, và được cô đặc để tạo ra cặn thô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,060g, hiệu suất: 25%) có dạng rắn. MS (ESI): 843,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

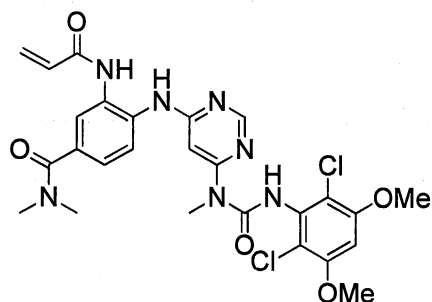


e. N-(2-((6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)acrylamit

TFA (0,2mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch khuấy chứa *tert-butyl* (2-acrylamido-4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-3-*tert-butyl*cacbonyl-1-metylureido)pyrimidin-4-yl)carbamate (0,060g, 0,0711mmol) trong DCM khô (2 mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 18 giờ. Sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng LCMS, sau khi hoàn thành phản ứng, lượng dung môi vượt quá được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được pha loãng bằng DCM và được làm nguội bằng dung dịch bão hòa trong nước chứa NaHCO_3 . Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng DCM (3x10mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc dưới chân không để tạo ra cặn thô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra 70mg sản phẩm mong muốn bằng HPLC độ tinh khiết 35% tiếp đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (Điều kiện: Cột: Gemini NX C18 (21,2mm x 150mm cỡ hạt 5 μm); (Pha động: A; 0,1% Amoni bicacbonat trong nước, B; ACN) để thu được hợp chất mong muốn. Hợp chất tiếp đó được pha loãng bằng diclometan và nước. Lớp chứa nước được tách riêng và được chiết bằng DCM (3x10mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,005g, hiệu suất: 11%) có dạng rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$

(CD₃OD, 400MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,47-6,42 (m, 3H), 5,82 (d, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,81-3,55 (m, 8H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); MS (ESI): 643,1 [M+H]⁺; HPLC: 97,26%, rt: 6,19 phút.

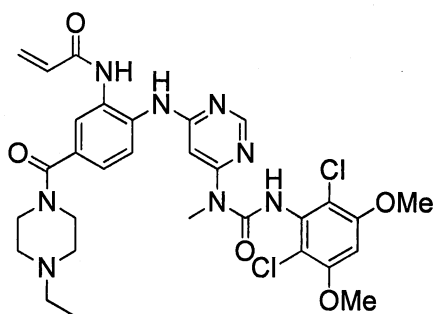
Ví dụ 149



3-acrylamido-4-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-N,N-dimethylbenzamide

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2K (Ví dụ 148), dimethylamin thay thế trong bước (b) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (12,0 mg, hiệu suất: 6,1%) có dạng rắn màu trắng nhạt. 1H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,78- 7,72 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,46-6,38 (m, 3H), 5,80 (dd, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,10 (s, 6H); MS (ESI): 587,9 [M+H]⁺; HPLC: 99,04%, rt: 3,98 phút.

Ví dụ 150

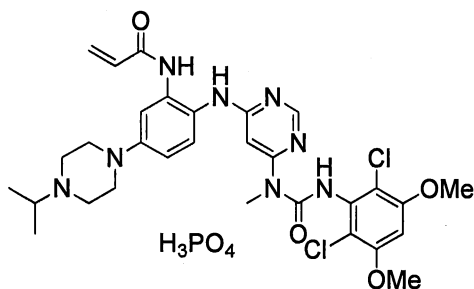


N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)acrylamide

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2K (Ví dụ 148), 1-ethylpiperazin thay thế trong bước (b) để tạo

ra hợp chất nêu ở đề mục này (10,0 mg, hiệu suất: 9,7%) có dạng rắn màu trắng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,38-6,47 (m, 3H), 5,82 (d, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,72-3,82 (m, 2H), 3,53-3,65 (m, 3H), 3,39 (s, 4H), 2,49-2,54 (m, 6H), 1,15 (t, 3H); MS (ESI): 657,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 95,98%, rt: 6,25 phút.

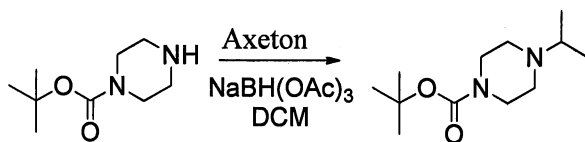
Ví dụ 151



Axit N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit phosphoric

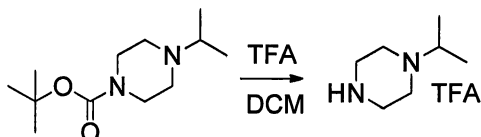
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2J (Ví dụ 145), 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-2-nitroanilin thay thế (quy trình được thể hiện dưới đây) trong bước (b) và bước bỏ qua (d) và (e) để thu được bazơ tự do của hợp chất nêu ở đề mục này (0,1 g, tổng hiệu suất: 9,7%) có dạng rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): 643,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 85% H_3PO_4 được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit (0,1g) trong 95% THF-MeOH (5mL). Hỗn hợp phản ứng tạo thành tiếp đó được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, được bay hơi dung môi và được nghiền nhỏ bằng diethyl ete, được làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,16g) có dạng chất rắn màu trắng nhạt. $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12,08 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,46-6,49 (m, 1H), 6,21-6,25 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,12-3,17 (m, 4H), 2,67-2,70 (m, 4H), 1,05-1,11 (m, 6H); MS (ESI): 643,3 (M +1); HPLC: 95,41%, rt: 6,48phút.

Điều chế 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-2-nitroanilin



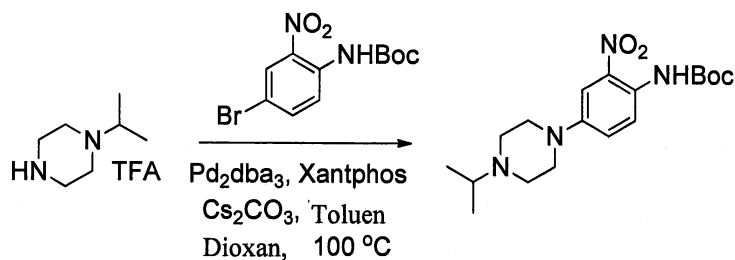
a. *tert*-butyl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat

Boc piperizin, 1 (10g, 53,76mmol) và axeton (4mL) được đưa vào hỗn hợp chứa DCM khô (100mL) và axit axetic (3,2mL). Được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Na(OAc)₃BH được bổ sung vào (17g, 80,2mmol) và được khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, được chiết bằng etyl axetat (3x25mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc dưới chân không để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiêu đề (13g, thô). MS (ESI): 229,2 [M+H]⁺.



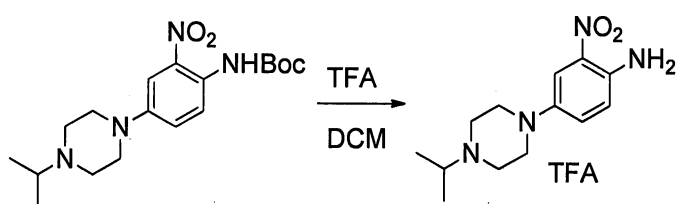
b. 1-isopropylpiperazin

TFA (15mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl 4-isopropylpiperazin-1-carboxylat (13g thô) trong DCM khô (20mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 18 giờ. Khối phản ứng được cô đặc dưới chân không và nghiền nhỏ cặn bằng *n*-hexan và diethyl ete. Được làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7g, hiệu suất: 97%). MS (ESI): 129,1 [M+H]⁺.



c. *tert*-butyl (4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenyl)carbamate

1-isopropylpiperazin (1,29g, 5,66mmol) và *tert*-butyl (4-brom-2-nitrophenyl)carbamate (1,5g, 4,71mmol) được đưa vào trong hỗn hợp chứa toluen khô (15mL) và dioxan (2mL) trong ống bít kín dưới khí argon ở nhiệt độ trong phòng. Khí argon được làm sạch trong thời gian 5 đến 10 phút. Tiếp đó Cs_2CO_3 (3,06g, 9,43mmol) và Xantphos (0,54g, 0,94mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm sạch bằng khí argon trong thời gian 5 phút, sau đó bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,43g, 0,47mmol) vào. Việc làm sạch bằng khí argon liên tục trong thời gian 5 phút nữa, trước khi bít kín lọ nhỏ phản ứng. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc thông qua đệm xelit và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH/97:3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,2g, hiệu suất: 70,5%). MS (ESI): 365,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

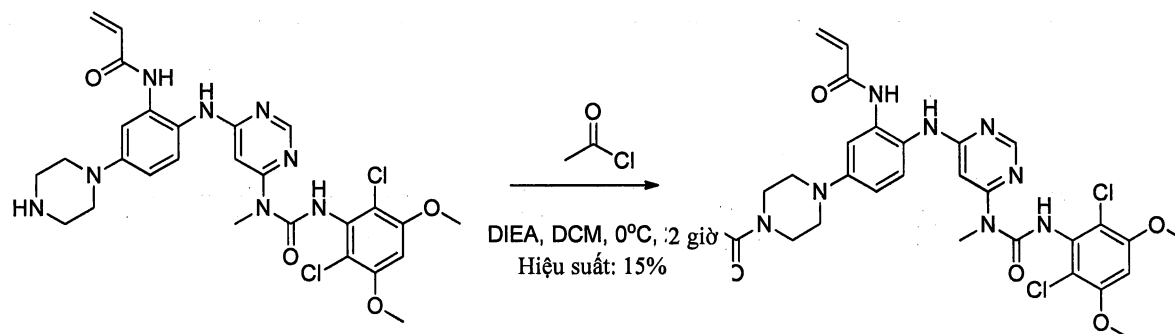


d. 4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-2-nitroanilin

TFA (3mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl (4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenyl)carbamate (1,2g, 3,29mmol) trong DCM khô (5mL) dưới khí argon ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 12 giờ. Sự tiến triển của phản ứng được kiểm tra bằng LCMS, sau khi hoàn thành phản ứng, lượng dung môi vượt quá được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được cặn thô. Cặn thô được

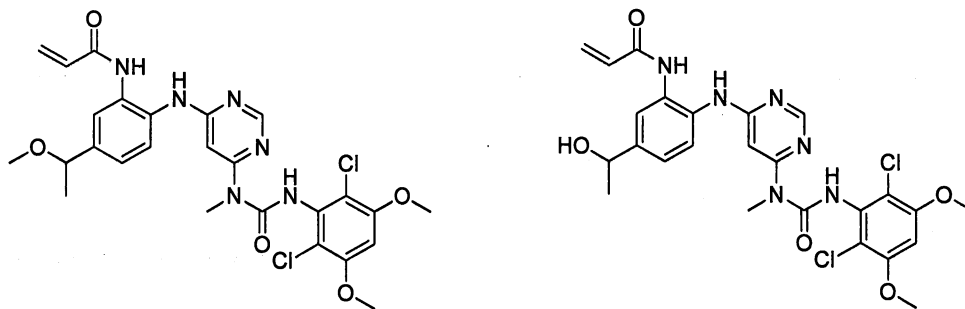
rửa lặp lại bằng ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1g, hiệu suất: 80,6%) có dạng rắn màu đỏ. MS (ESI): 265,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ - 154



Điều chế N-(5-(4-axetyl piperazin-1-yl)-2-((6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)acrylamit
 N-(2-((6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit (Quy trình 2L, Ví dụ 157) (8,6 mg, 0,014 mmol) và DIEA (7,5 μ l, 0,043 mmol) được khuấy trong DCM (1,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ. Dung dịch chứa axetyl clorua (1,0 μ l, 0,016 mmol) trong DCM (11 μ l) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung môi được bay hơi và nguyên liệu được hòa tan trong 400 μ l DMSO. Dung dịch DMSO được pha loãng bằng 1,0 ml MeOH và được tinh chế bằng HPLC điều chế (nước/ACN trong điều kiện axit formic) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,4 mg, hiệu suất: 15%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 2,16 (s, 3 H) 3,65 - 3,80 (m, 4 H) 3,94 (s, 6 H) 5,76 (dd, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 6,28 - 6,49 (m, 2 H) 6,78 - 6,82 (m, 1 H) 6,95 (dd, 2,89 Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 8,31 (d, 1 H) 8,58 (br. s., 1 H); ESI-MS: 643 $[M+H]^+$.

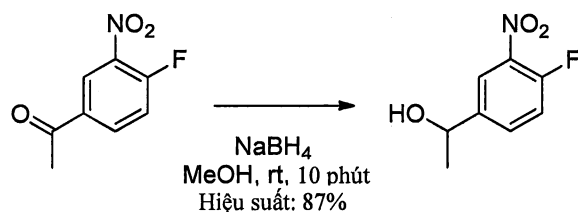
Ví dụ – 155 và 156



Điều chế N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(1-methoxyethyl)phenyl)acrylamit và N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(1-hydroxyethyl)phenyl)acrylamit

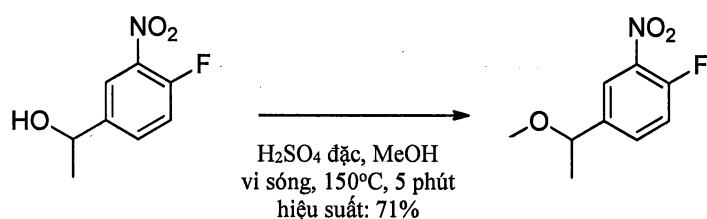
Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 4-(1-methoxyethyl)-2-nitroanilin thay thế (quy trình được thể hiện dưới đây) trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này sau khi tinh chế sử dụng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng 90% đến 100% EtOAc/Hexan. Phần cất không phân cực là N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(1-methoxyethyl)phenyl)acrylamit (16 mg, hiệu suất: 6% trong năm bước) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 1,46 (d, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,96 (s, 6 H) 4,12 (d, 1 H) 4,40 (q, 1 H) 5,78 - 5,82 (m, 1 H) 6,33 - 6,50 (m, 3 H) 6,82 (s, 1 H) 7,27 (dd, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 2 H) 8,37 (d, 1 H); ESI-MS: 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Phần cất phân cực là N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(1-hydroxyethyl)phenyl)acrylamit (22 mg, hiệu suất: 8% trong năm bước). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ 1,53 (d, 3 H) 4,00 (s, 6 H) 5,83 (dd, 1 H) 6,29 - 6,56 (m, 3 H) 6,86 (s, 1 H) 7,38 (dd, 1 H) 7,57 (d, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H); ESI-MS: 661 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều chế 4-(1-methoxyethyl)-2-nitroanilin



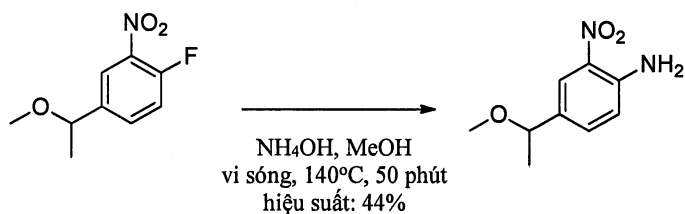
a. 1-(4-fluoro-3-nitrophenyl)ethanol

1-(4-fluoro-3-nitrophenyl)etanon (1,0 g, 5,46 mmol) được pha loãng trong MeOH (15,0 ml) và được khuấy trên bồn đá. NaBH₄ (0,62 g, 16,0 mmol) được bổ sung từng phần vào. Nhờ hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào EtOAc và nước muối. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên MgSO₄ và được bay hơi. Vật liệu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng từ 20% đến 70% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (881 mg, hiệu suất: 87%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (d, 4 H) 4,99 (dd, 1 H) 7,22 - 7,33 (m, 1 H) 7,66 (ddd, 1 H) 8,09 (dd, 1 H)



b. 1-fluoro-4-(1-metoxyletyl)-2-nitrobenzen

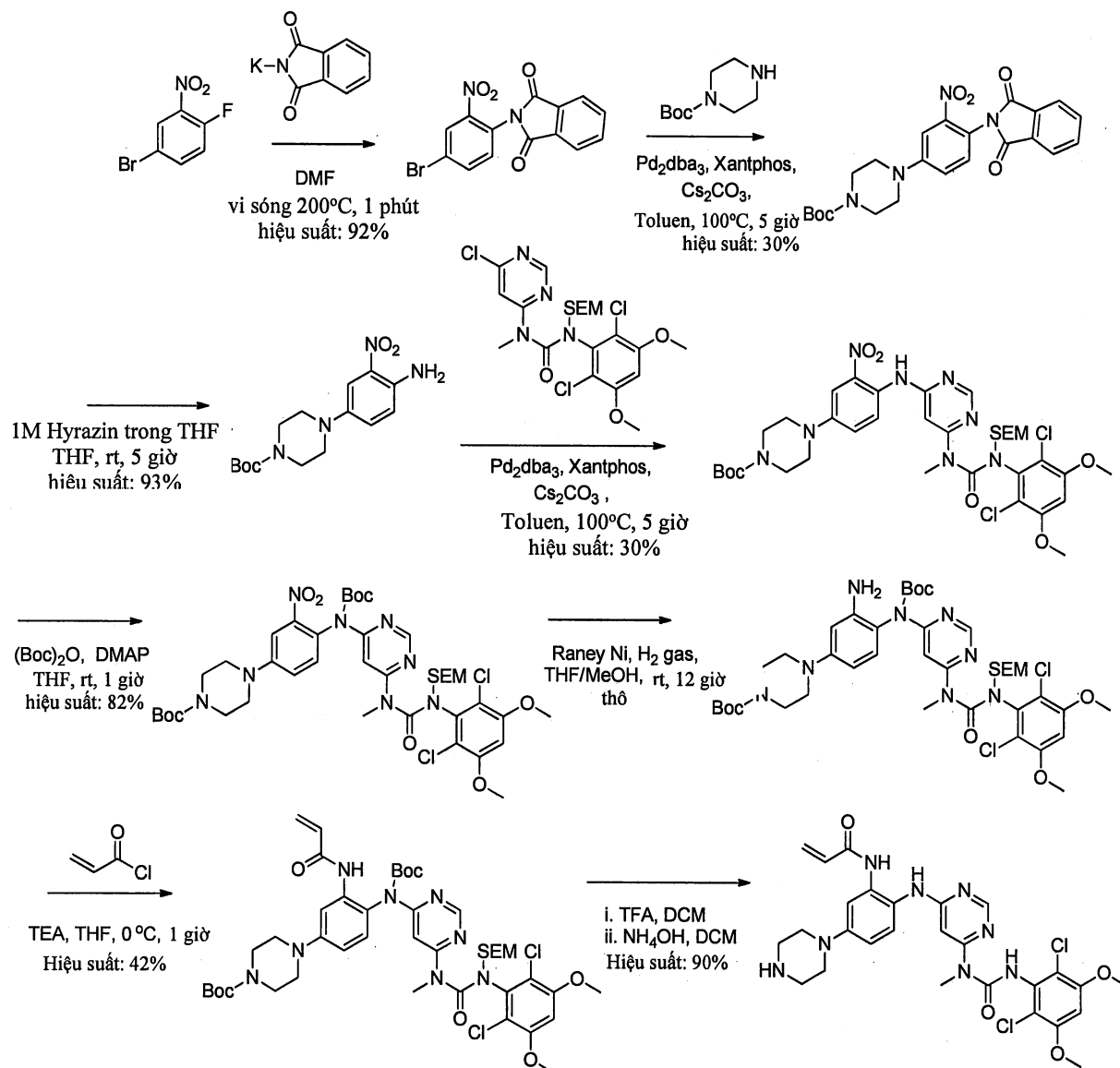
1-(4-fluoro-3-nitrophenyl)ethanol (870 mg, 4.7 mmol) được pha loãng trong MeOH (10 ml) và axit sulfuric đặc (2,5 ml, 47 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C sử dụng vi sóng (Biotage Initiator) trong thời gian 5 phút. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào EtOAc/nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO₄ và được bay hơi. Vật liệu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (664 mg, hiệu suất: 71%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (d, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 4,36 (q, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 1 H) 7,56 - 7,63 (m, 1 H) 7,98 - 8,04 (m, 1 H)



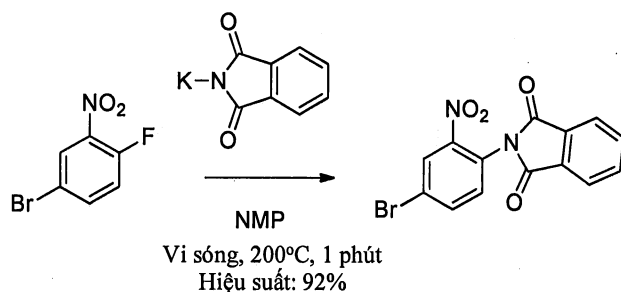
c. 4-(1-metoxyletyl)-2-nitroanilin

1-flo-4-(1-metoxetyl)-2-nitrobenzen (664 mg, 3,33 mmol) được khuấy trong THF (10 ml). NH_4OH (0,39 ml, 10,0 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. 780ul NH_4OH khác được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 10 phút sử dụng vi sóng (Biotage Initiator) và tiếp đó ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 50 phút. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào EtOAc/nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 và được bay hơi. Vật liệu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (290 mg, hiệu suất: 44%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (d, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 4,24 (q, 1 H) 6,05 (br. s., 2 H) 6,83 (d, 1 H) 7,38 (dd, 2,01 Hz, 1 H) 8,04 (d, 1 H)

Quy trình 2L: Ví dụ - 157



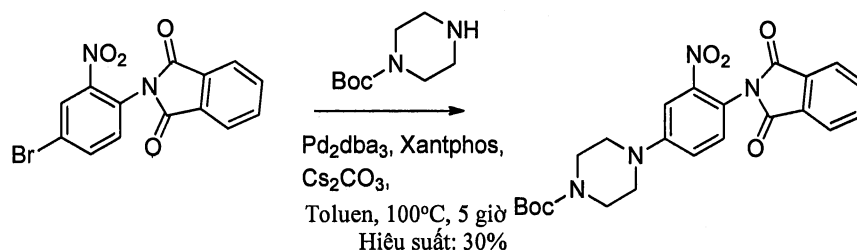
Điều chế N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(piperazin-1-yl)phenyl)acrylamide



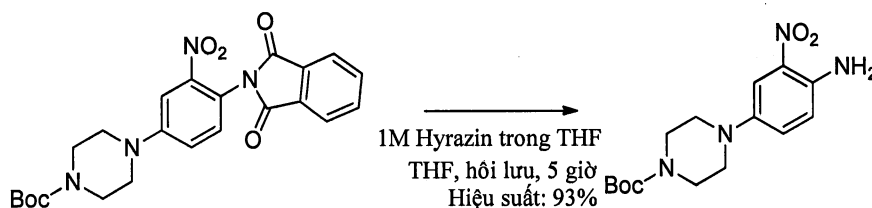
a. 2-(4-brom-2-nitrophenyl)isoindolin-1,3-dion

4-brom-1-flo-2-nitrobenzen (2,0 g, 9,1 mmol) và kali 1,3-dioxoisindolin-2-it (2,0

g, 10,9 mmol) được đặt trong lò vi sóng (0,5-2ml) và NMP (12,0 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 200°C sử dụng vi sóng (Biotage, Initiator) trong thời gian 1 phút. Sau khi làm mát đến rt, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt vào nước khuấy mà dẫn đến sự tạo thành kết tủa. Chất rắn được thu lại, được rửa bằng nước và được làm khô dưới dòng khí nitơ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,89 g, hiệu suất: 92%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 2 H) 7,43 (d, 2H) 7,81 - 7,87 (m, 3H) 7,91 (dd, 2H) 7,95 - 8,05 (m, 3H) 8,33 (d, 1H)

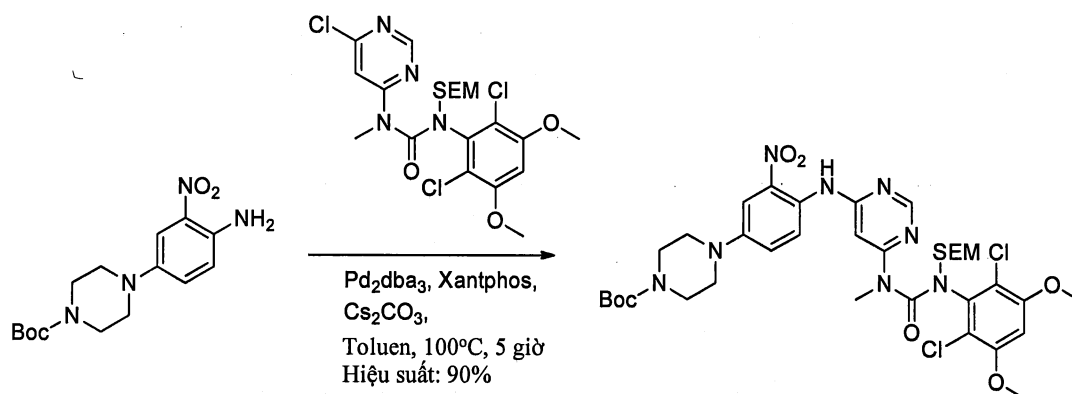


b. tert-butyl 4-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat 2-(4-brom-2-nitrophenyl)isoindolin-1,3-dion (500 mg, 1,4 mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (402 mg, 2,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (66,0 mg, .07 mmol), Xantphos (83 mg, .144 mmol) và Cs₂CO₃ (939 mg, 2,9 mmol) được đặt trong lò phản ứng (lò phản ứng vi sóng 10-20ml) và được làm sạch bằng nitơ. Toluene (5,0 ml) được bổ sung vào và nitơ được nổi bọt trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Việc gia nhiệt bị ngừng lại và được làm mát đến rt. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua đệm xelit và dịch lọc được bay hơi. Vật liệu còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng 20% đến 70% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (275 mg, hiệu suất: 42%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (s, 6H) 3,28 - 3,39 (m, 2H) 3,57 - 3,70 (m, 2H) 7,20 - 7,24 (m, 1H) 7,35 (d, 1H) 7,66 (d, 1H) 7,75 - 7,87 (m, 1H) 7,96 (dd, 1H)



c. tert-butyl 4-(4-amino-3-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat

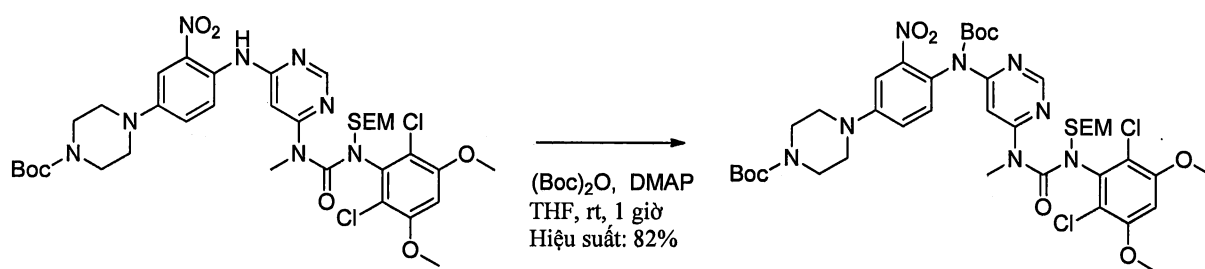
Bổ sung 1,0M Hydrazin trong THF vào huyền phù chứa tert-butyl 4-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat (275,4 mg, 0,6 mmol) trong THF (5,0 ml) (1,8 ml, 1,8 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào EtOAc/nước và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 và được bay hơi. Dầu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid rửa giải bằng 20% đến 70% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (182 mg, hiệu suất 93%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (s, 9 H) 2,89 - 2,99 (m, 4 H) 3,44 (d, 4 H) 6,98 (d, 1 H) 7,22 (s, 2H) 7,26 - 7,38 (m, 2 H)



d. tert-butyl 4-(4-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat

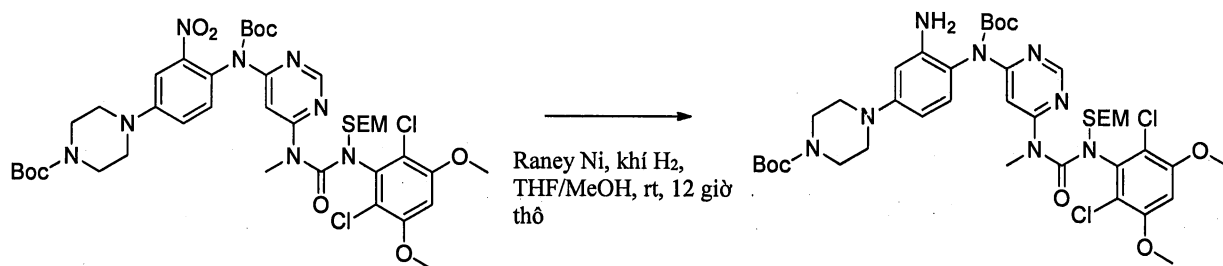
1-(6-chloropyrimidin-4-yl)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ure (175 mg, 0,34 mmol), tert-butyl 4-(4-amino-3-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat (90 mg, 0,28 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg, 0,014 mmol), Brettphos (13 mg, 0,028 mmol) và natri tert-butoxit (54 mg, 0,56 mmol) được đặt trong bình phản ứng (2 đến 5ml) và được làm sạch bằng nitơ. Toluene (1,0 ml) được bổ sung vào và nitơ được nổi bọt trong thời gian 5 phút, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Việc gia nhiệt được làm ngừng lại và được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông

qua đệm Xelit®. Dịch lọc được bay hơi và vật liệu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng 20% đến 70% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (102,4 mg, hiệu suất: 45%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,01 (s, 9 H) 0,85 - 0,98 (m, 2 H) 1,50 (s, 9 H) 3,03 (s, 3 H) 3,17 (br. s., 4 H) 3,56- 3,66 (m, 4 H) 3,75 - 3,97 (m, 8 H) 5,22 (s, 2 H) 6,50 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H)



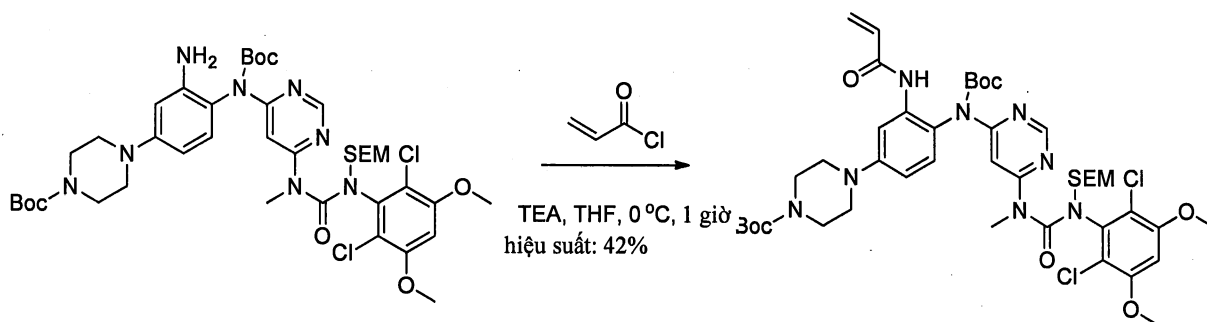
e. tert-butyl 4-(4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat

Tert-butyl 4-(4-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat (162 mg, 0,2 mmol), di-tert-butyl dicacbonat (53 mg, 0,24 mmol) và DMAP (4,9 mg, 0,04 mmol) được khuấy trong THF (2,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO₄ và được bay hơi. Vật liệu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng 10% đến 70% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (148 mg, hiệu suất: 82%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,01 (s, 9 H) 0,80 - 1,04 (m, 2 H) 1,4 (s, 9 H) 1,49 (s, 9 H) 3,12 (s, 3 H) 3,19 - 3,36 (m, 4 H) 3,50 - 3,70 (m, 4 H) 3,83 - 3,92 (m, 9 H) 3,96 (d, 1H) 5,14 (d, 1 H) 5,42 (d, 1 H) 6,46 (s, 1 H) 7,05 - 7,19 (m, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H).



f. tert-butyl 4-(3-amino-4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)piperazin-1-carboxylat

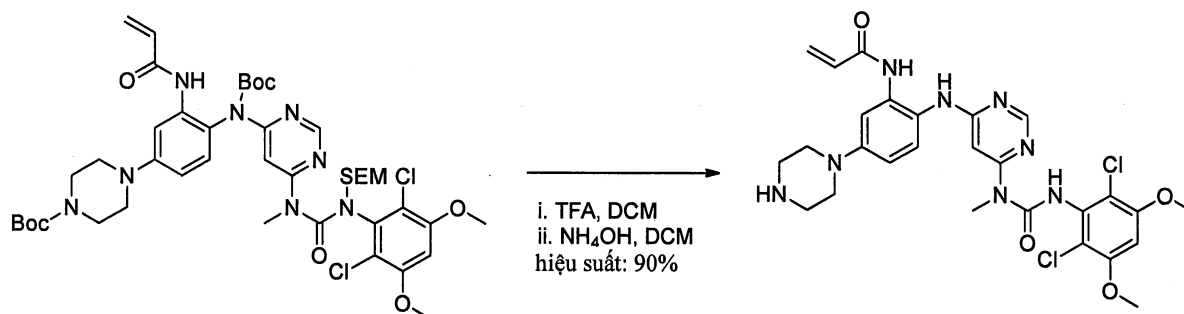
Tert-butyl 4-(4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat (149 mg, 0,164 mmol) được khuấy trong THF (1,5 ml) và MeOH (1,5 ml). Năm giọt Raney Nickel huyền phù trong nước được bổ sung vào. Dung dịch được khuấy dưới khí nitơ ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit®, và dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiêu đề mà được đưa vào trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS: 877 [M+H]⁺.



g. tert-butyl 4-(3-acrylamido-4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)piperazin-1-carboxylat

Tert-butyl 4-(3-amino-4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)piperazin-1-carboxylat thô (95 mg, 0,11 mmol) được pha loãng trong THF (1,5 ml) và được khuấy trên bồn đá dưới khí nitơ. DIEA (57 µl, 0,30 mmol) sau đó bằng acryloyl clorua (13 µl, 0,16 mmol) được bổ sung vào và hỗn

hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào EtOAc và nước muối. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên MgSO_4 và được bay hơi. Vật liệu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng 30% đến 100% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (47 mg, hiệu suất: 47%). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,02 (s, 9 H) 0,79 - 1,04 (m, 2 H) 1,36 (s, 9 H) 1,49 (s, 9 H) 3,08 (s, 4 H) 3,05 (s, 3 H) 3,25 (br. s., 4 H) 3,64 (br. s., 4 H) 3,86 (s, 6 H) 5,27 (s, 1 H) 5,67 - 5,79 (m, 1 H) 6,15 - 6,56 (m, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 7,03 - 7,14 (m, 1 H) 7,87 - 8,09 (m, 2 H) 8,19 - 8,29 (br. s., 1 H) 8,44 (s, 1 H).

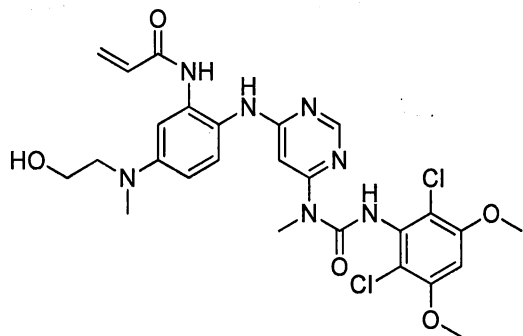


h. N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

tert-butyl 4-(3-acrylamido-4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)piperazin-1-carboxylat (59 mg, 0,06 mmol) được khuấy trong DCM (2,0 ml). TFA (97 μl , 1,3 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi. Cặn còn lại được pha loãng trong DCM và được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 và được bay hơi. Nguyên liệu được hòa tan trong THF (2,0 ml) và NH_4OH (74 μl , 1,9 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34 mg, hiệu suất: 90%) mà được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,62 (br. s., 4 H) 3,08 - 3,27 (m, 7 H) 3,77 - 4,03 (m, 6 H) 5,72 (d, 1 H) 6,11 -

6,34 (m, 2 H) 6,40 - 6,62 (m, 1 H) 6,70 - 6,98 (m, 2 H) 7,22 - 7,37 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,58 (br. s., 1 H) 12,06 (s, 1 H); ESI-MS: 601 [M+H]⁺.

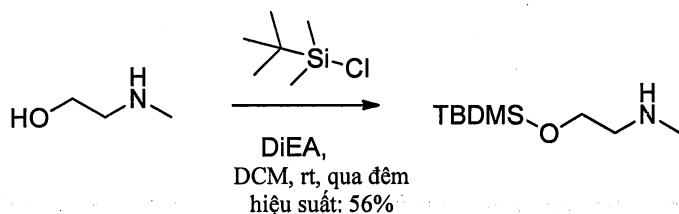
Ví dụ – 158



N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)phenyl)acrylamit

hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2L (Ví dụ 157), 2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-N-metyletanamin thay thế, Pd(dba)₂ và Ruphos trong bước (b), và Pd(dba)₂, Brettphos và natri tert-butoxit trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (64 mg, hiệu suất: 16% trong bảy bước) ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 3,04 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,51 (s, 2 H) 3,69 - 3,81 (m, 2 H) 3,94 (s, 6 H) 5,71 - 5,78 (m, 1 H) 6,03 - 6,10 (m, 1 H) 6,26 - 6,45 (m, 2 H) 6,72 (d, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 7,04 - 7,10 (m, 1 H) 7,23 (d, 1 H) 8,28 (d, 1 H); ESI-MS: 590 [M+H].

Điều chế 2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-N-metyletanamin

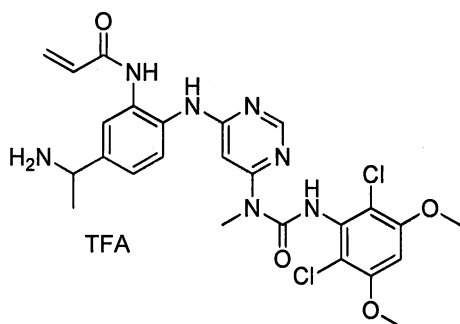


a. 2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-N-metyletanamin

2-(metylamino)etanol (1,0 g, 13,3 mmol) được khuấy trong DCM (25,0 ml) dưới khí nitơ. DIEA (3,23 ml, 18,6 mmol) sau đó bằng tert-butyldimethylsilyl (2,0 g, 13,3 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào ete/nước. Lớp chứa nước được chiết bằng ete ba lần. Lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên MgSO_4 và được bay hơi và vật liệu còn lại được làm khô dưới chân không cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,4 g, hiệu suất: 56%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,08 (s, 6 H) 0,91 (s, 9 H) 1,93 (br. s., 1 H) 2,48 (s, 3 H) 2,71 (t, 2 H) 3,75 (t, 2 H).

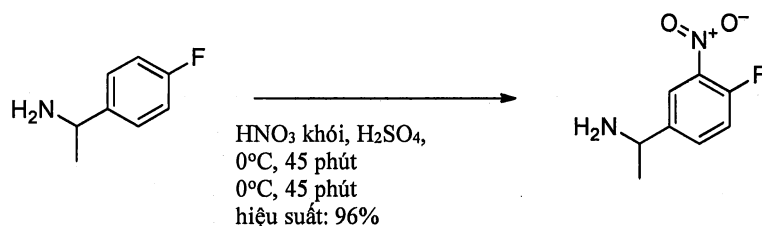
Ví dụ – 160



Muối N-(5-(1-aminoethyl)-2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)acrylamit TFA

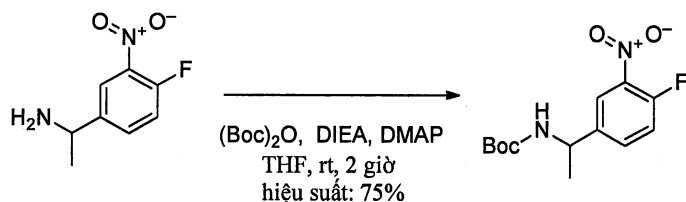
Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123) *tert-butyl* (1-(4-amino-3-nitrophenyl)ethyl)carbamate thay thế, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, Brettphos và natri *tert*-butoxit trong bước (d) để thu được bazơ tự do mà được biến đổi thành muối TFA. Bazơ tự do được pha loãng trong DCM và 1 đương lượng TFA được bổ sung vào. Hỗn hợp được bay hơi và nghiền nhỏ bằng ete thu được hợp chất nêu ở đề mục này (65 mg, hiệu suất: 23% trong năm bước). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 1,67 (d, 3 H) 3,33 - 3,37 (s, 3 H) 3,92 - 3,97 (s, 6 H) 4,49 (m, 1 H) 5,75 - 5,83 (m, 1 H) 6,30 - 6,50 (m, 3 H) 6,81 (s, 1 H) 7,36 (dd, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 8,36 - 8,43 (m, 1 H); ESI-MS: 560 $[\text{M}+\text{H}]$.

Điều chế *tert-butyl* (1-(4-amino-3-nitrophenyl)ethyl)carbamate



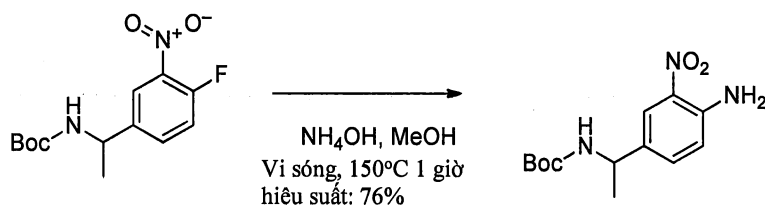
a. 1-(4-flo-3-nitrophenyl)etanamin

HNO₃ khối (0,48 ml, 10,8 mmol) được bổ sung từ từ vào bồn đá H₂SO₄ đặc được làm mát (3,6 ml, 68,2 mmol). Bổ sung từng giọt 1-(4-flophenyl)etanamin (1,0 g, 7,2 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bằng cách làm mát trong thời gian 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào đá và được bazơ hóa bằng dung dịch 3M NaOH (24 ml, 72,00 mmol) đến khoảng pH = 8,0. Dung dịch kiềm được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên Na₂SO₄ và được bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,3 g, hiệu suất: 96%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (d, 6 H) 4,25 (q, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,67 (ddd, 1 H) 8,10 (dd, 1 H)



b. tert-butyl (1-(4-flo-3-nitrophenyl)etyl)carbamate

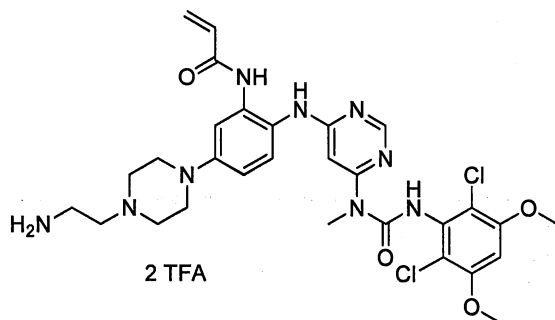
Bổ sung DIEA (2,4 ml, 13,8 mmol) vào huyền phù chứa 1-(4-flo-3-nitrophenyl)etanamin (1,3 g, 6,9 mmol) trong THF (10,0 ml) sau đó bổ sung di-tert-butyl dicarbonate (1,9 ml, 8,3 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào EtOAc/nước và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO₄ và được bay hơi. Vật liệu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit rửa giải bằng 10% đến 70% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,5 g, hiệu suất: 75%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 - 1,50 (m, 12 H) 4,81 (br. s., 2H) 7,23 - 7,26 (m, 1 H) 7,59 (ddd, 1 H) 8,01 (dd, 1 H).



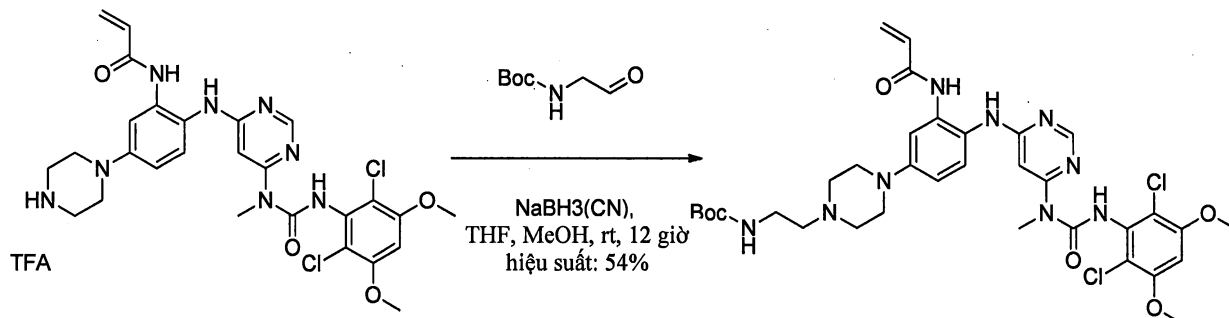
c. tert-butyl (1-(4-amino-3-nitrophenyl)ethyl)carbamate

Tert-butyl (1-(4-fluoro-3-nitrophenyl)ethyl)carbamate (500 mg, 1,75 mmol) được khuấy trong THF (2 ml). NH_4OH (0,978 ml, 7,0 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút sử dụng vi sóng (Biotage Initiator). NH_4OH (0,6 00 ml) được bổ sung vào và tiếp đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 180°C . Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào EtOAc/nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 và được bay hơi. Vật liệu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (376 mg, hiệu suất: 76%) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 - 1,48 (m, 12 H) 4,71 (br. s., 2 H) 6,79 (d, 1 H) 7,34 (dd, 1 H) 8,05 (d, 1 H).

Ví dụ – 161



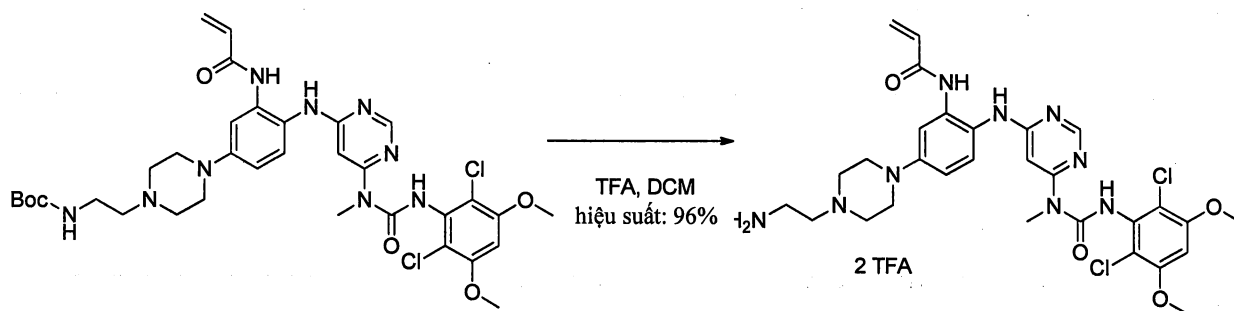
Điều chế muối N-(5-(4-(2-aminoethyl)piperazin-1-yl)-2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)acrylamit 2 TFA



a. tert-butyl (2-(4-(3-acrylamido-4-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)ethyl)carbamate

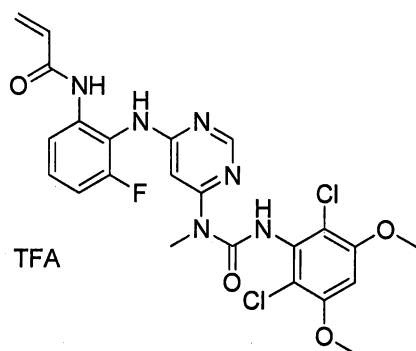
Bổ sung tert-butyl (2-oxoethyl)carbamate (13 mg, 0,08 mmol) vào dung dịch chứa N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-

(piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit 2,2,2-trifloaxetat (Quy trình 2L, Ví dụ 157) (30 mg, 0,042 mmol) trong THF (1,0 ml) và MeOH (1,0 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Natri xyanobohydrua (7,0 mg, 0,12 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được bay hơi và dung dịch NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết ba lần bằng DCM. Lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên Na_2SO_4 và được bay hơi. Vật liệu còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid rửa giải bằng 0% đến 15% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất: 54%) ESI-MS: 744 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Muối N-(5-(4-(2-aminoethyl)piperazin-1-yl)-2-((6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)acrylamit 2 TFA *tert-butyl* (2-acrylamido-4-(4-(2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)ethyl)piperazin-1-yl)phenyl)(6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)ureido) pyrimidin-4-yl)carbammat (17 mg, 0,017 mmol) được khuấy trong DCM (1,0 ml). TFA (200 μl , 2,6 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung môi được bay hơi và vật liệu còn lại được nghiền nhỏ bằng ete. Chất rắn tạo thành được thu và rửa bằng ete và được làm khô dưới dòng nitơ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 96%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 2,90 (br. s., 6 H) 3,15 - 3,22 (m, 2 H) 3,33 - 3,41 (m, 4 H) 3,94 (s, 6 H) 5,74 - 5,79 (m, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 6,32 - 6,44 (m, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 6,92 - 6,98 (m, 1 H) 7,35 (d, 2 H) 8,32 (d, 1 H); ESI-MS: 644 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

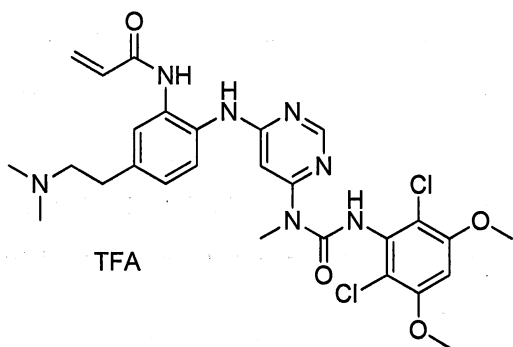
Ví dụ – 162



N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-flophenyl)acrylamit 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 2-flo-6-nitroanilin thay thế, Pd(dba)₂, Brettphos và natri tert-butoxit trong bước (d) để thu được bazo tự do, mà được biến đổi thành muối TFA. Bazo tự do được pha loãng trong DCM và 1 đương lượng của TFA được bổ sung vào. Hỗn hợp được bay hơi và được nghiền nhỏ bằng ete thu được hợp chất nêu ở đề mục này (47 mg, hiệu suất: 22% trong bốn bước). ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 3,30 (s, 3 H) 3,93 (s, 6 H) 5,72 - 5,78 (m, 2 H) 6,21 - 6,29 (m, 1 H) 6,23 (d, 1 H) 6,27 (d, 1 H) 6,32 - 6,40 (m, 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,10 (t, 1 H) 7,25 - 7,37 (m, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H) 11,96 (s, 1 H); ESI-MS: 535 [M+H]⁺

Ví dụ – 163

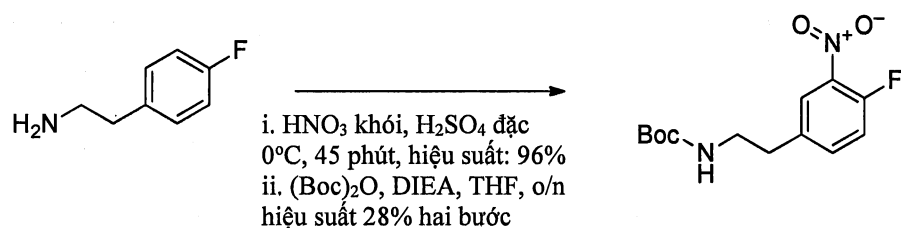


N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(2-(dimethylamino)etyl)phenyl)acrylamit 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình

2G (Ví dụ 123), *tert-butyl* 4-amino-3-nitrophenethylcarbamate thay thế (quy trình được thể hiện dưới đây), Pd(dba)₂ và Brettphos trong bước (d) để thu được muối TFA thô của amin tự do cuối cùng, được sử dụng là bước bổ sung tiếp theo: bổ sung formaldehyt (5,1 μ l, 0,068 mmol) vào dung dịch chứa N-(5-(2-aminoethyl)-2-(((6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimethoxyphenyl)-3-(hydroxymethyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)acrylamit 2,2,2-trifluoaxetat (9,2 mg, 0,014 mmol) trong THF (1,0 ml) và MeOH (1,0 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Natri xyanobohydrua (3,4 mg, 0,055 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được bay hơi và dung dịch NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết ba lần bằng DCM. Lỏng hữu cơ liên kết được làm khô trên Na₂SO₄ và được bay hơi. Vật liệu còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid rửa giải bằng 10% đến 70% MeOH trong DCM để thu được bazơ tự do. Bổ sung TFA (11 μ l, 0,014 mmol) vào dung dịch chứa bazơ tự do trong DCM. Dung môi được bay hơi và được làm khô dưới chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,3 mg, hiệu suất: 66%). ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 2,97 (s, 6 H) 3,10 (dd, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,45 (dd, 2 H) 3,94 (s, 6 H) 4,63 - 4,63 (m, 1 H) 5,76 - 5,81 (m, 1 H) 6,31 - 6,48 (m, 3 H) 6,81 (s, 1 H) 7,25 (dd, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 1 H) 8,35 (s, 1 H) ; ESI-MS: 588 [M+H].

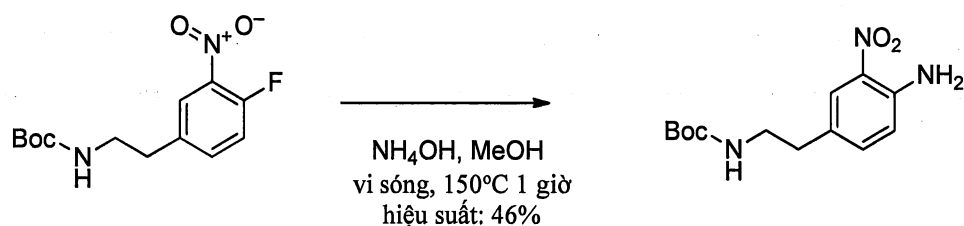
Điều chế *tert-butyl* 4-amino-3-nitrophenethylcarbamate



a. *tert-butyl* 4-flu-3-nitrophenethylcarbamate

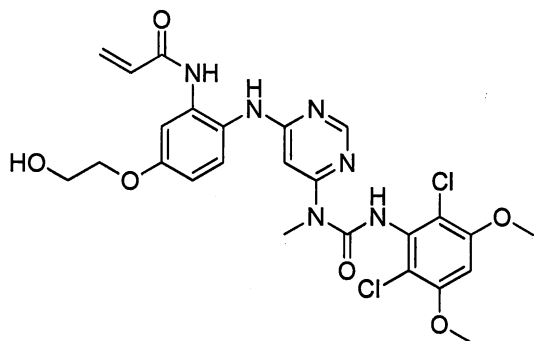
2-(4-fluophenyl)etanamin (1,0 g, 7,2 mmol) được pha loãng trong H₂SO₄ đặc (4,0 ml, 75 mmol) và được làm mát trên bồn đá. HNO₃ khói (0,48 ml, 10,8 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bằng cách làm mát trong thời gian 45 phút và được đổ vào đá. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng dung

dịch 3M NaOH (60 ml, 180 mmol) và dung dịch kiềm được chiết bằng DCM ba lần. Lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên Na_2SO_4 và được bay hơi để thu được amin thô. Vật liệu thô được pha loãng trong THF (15,0ml). Di-tert-butyl dicacbonat (1,7g, 7,9mmol) và DIEA (2,5ml, 14,4mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 và được bay hơi. Vật liệu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc/Hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (569 mg, hiệu suất: 28%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9 H) 2,88 (t, 2 H) 3,40 (d, 2 H) 7,24 (t, 1 H) 7,42 - 7,54 (m, 1 H) 7,89 (dd, 1 H)



b. tert-butyl 4-amino-3-nitrophenethylcarbamate

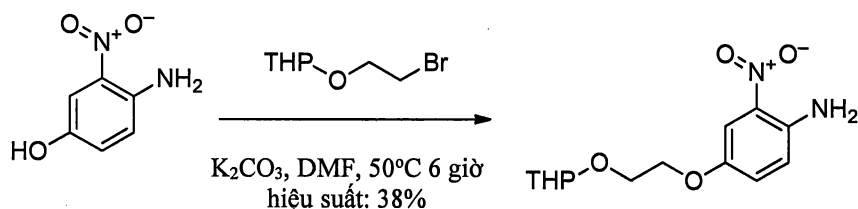
Tert-butyl 4-flo-3-nitrophenethylcarbamate (569 mg, 2,00 mmol) được khuấy trong THF (2,64 ml). NH_4OH (2,50 ml, 17,97 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút sử dụng vi sóng (Biotage Initiator). NH_4OH (0,600 ml) được bổ sung vào và tiếp đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 180°C . Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào EtOAc/nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 và được bay hơi. Vật liệu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxid rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (257 mg, hiệu suất: 46%) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9 H) 2,73 (t, $J=7,03$ Hz, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,46 - 4,62 (m, 1 H) 6,78 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 7,24 (dd, $J=8,53, 1,76$ Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H).



N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)phenyl)acrylamit 2,2,2-trifluoroacetat

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2L (Ví dụ 157), 2-nitro-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)anilin thay thế (quy trình điều chế được thể hiện dưới đây) và natri *tert*-butoxit trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất: 2,7% trong bốn bước). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 3,28 (s, 3 H) 3,88 - 3,97 (m, 8 H) 4,06 - 4,14 (m, 2 H) 5,76 (dd, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 6,32 - 6,46 (m, 2 H) 6,79 (s, 1 H) 6,91 (dd, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 8,31 (d, 1 H); ESI-MS: 577 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều chế 2-nitro-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)anilin

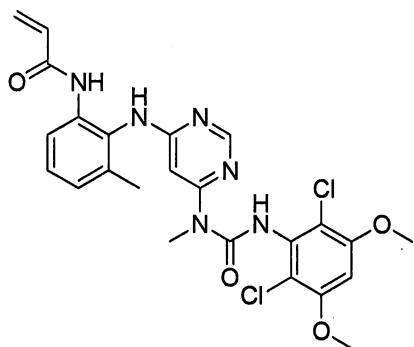


a. 2-nitro-4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)anilin

4-amino-3-nitrophenol (2,0 g, 12,977 mmol) được pha loãng trong DMF (20 ml) và Kali cacbonat (3,59 g, 25,953 mmol) được bổ sung vào. Bổ sung 2-(2-brometoxy)tetrahydro-2H-pyran (2,55 ml, 16,87 mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ và tiếp đó trong thời gian 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào EtOAc/nước muối. Lớp chứa nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối ba lần, được làm khô trên MgSO_4 và được bay hơi. Vật liệu tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic

dioxit rửa giải bằng 5% đến 40% EtOAc/Hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,4 g, hiệu suất: 38%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,51 - 1,68 (m, 4 H) 1,71 - 1,89 (m, 2 H) 3,46 - 3,61 (m, 1 H) 3,72 - 3,99 (m, 2 H) 4,03 - 4,24 (m, 3 H) 4,64 - 4,79 (m, 1 H) 6,78 (d, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,60 (d, 1 H).

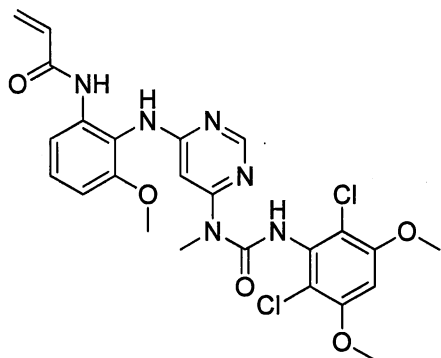
Ví dụ – 165



N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylphenyl)acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 2-metyl-6-nitroanilin thay thế, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, Brettphos và natri tert-butoxit trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,0 mg, hiệu suất: 6% trong năm bước). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 3,52 (m, 3 H) 3,95 (m, 6 H) 5,69 (dd, 1 H) 6,21 (dd, 1 H) 6,46 (dd, 1 H) 6,64 (d, 1 H) 6,73 (d, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,11 (t, 1 H) 8,06 (d, 1 H) 8,55 (d, 1 H); ESI-MS: 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$

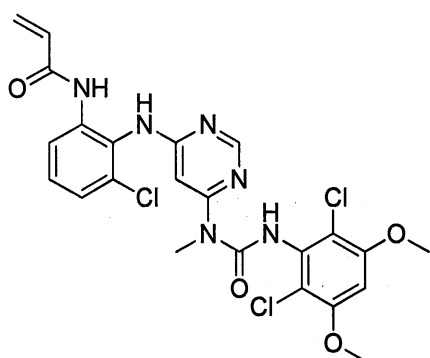
Ví dụ – 166



N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-3-methoxyphenyl)acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 2-metoxi-6-nitroanilin thay thế, Pd(dba)₂, Brettphos và natri *tert*-butoxit trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (33,0 mg, hiệu suất: 6,1% trong năm bước). ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 3,76 (s, 3 H) 3,93 (s, 6 H) 5,70 (dd, 1 H) 6,23 (d, 1 H) 6,52 (d, 1 H) 6,88 - 6,95 (m, 2 H) 7,27 (t, 1 H) 7,44 - 7,56 (m, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,57 (br. s., 1 H) 9,40 - 9,57 (m, 1 H) 12,15 (s, 1 H) ; ESI-MS: 547 [M+H]⁺

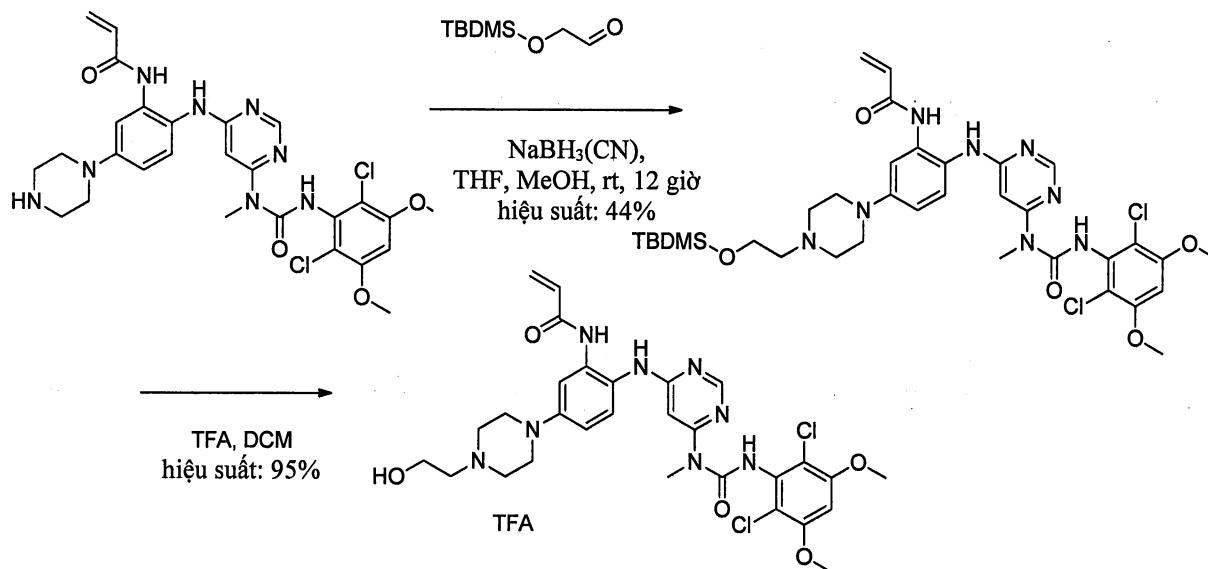
Ví dụ – 167



N-(3-clo-2-(((6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 2-clo-6-nitroanilin thay thế, Pd(dba)₂, Brettphos và natri *tert*-butoxit trong bước (d) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (11,0 mg, hiệu suất: 5% trong năm bước). ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 3,29 (s, 3 H) 3,94 (s, 6 H) 5,71 - 5,75 (m, 1 H) 6,23 (dd, 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 7,94 (d, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,51 - 9,70 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H) ; ESI-MS: 551 [M+H]⁺.

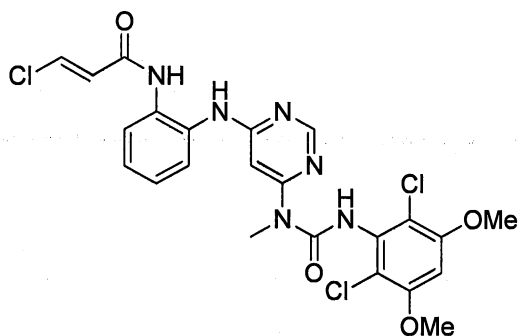
Ví dụ – 168



Điều chế muối N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit TFA

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Ví dụ 161, 2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)axetaldehyt thay thế trong bước (a) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, hiệu suất: 42% hai bước) ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 3,14 – 3,20 (m, 2 H) 3,35 – 3,37 (m, 2H) 3,73 – 3,76 (m, 2 H) 3,84 – 3,96 (m, 10 H) 5,75 – 5,79 (m, 1 H) 6,24 (s, 1 H) 6,37 – 6,47 (m, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 6,99 (dd, 1 H) 7,37 – 7,46 (m, 2 H) 8,34 – 8,36 (m, 1 H) ; ESI-MS: 645 [M+H]⁺.

Ví dụ – 170

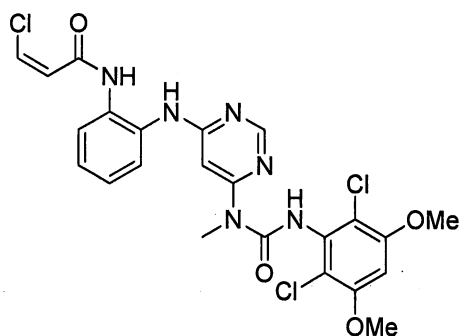


(*E*)-3-clo-N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-

yl)amino)phenyl)acrylamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2A (Ví dụ 100), bước cải biến (i) theo quy trình sau đây: Bổ sung 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (0,023 ml, 0,039 mmol, 50% dung dịch trong EtOAc) vào dung dịch chứa 1-(6-((2-aminophenyl)amino) pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylure (10 mg, 0,022 mmol), trietylamin (10,9 mg, 0,11 mmol), và axit (*E*)-3-cloacrylic (2,76 mg, 0,026 mmol) trong DCM (0,4 ml, 6,22 mmol), được làm mát đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và được cô đặc. Cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,2 mg, hiệu suất: 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,30 (s, 3 H) 3,90 (s, 6 H) 6,02 (s, 1 H) 6,36 (d, *J*=12,92 Hz, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 2 H) 7,36 - 7,50 (m, 2 H) 7,75 (d, *J*=6,53 Hz, 1 H) 7,93 (br.s., 1 H) 8,41 (s, 1 H) 12,50 (s, 1 H); MS (ESI): 551,0 [M+H]⁺

Ví dụ – 171

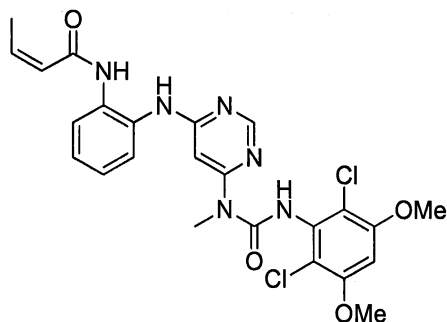


(*Z*)-3-clo-N-(2-(((6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)acrylamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2A (Ví dụ 100), bước cải biến (i) theo quy trình sau đây: Bổ sung 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (49 mg, 0,78 mmmol, 50% dung dịch EtOAc) vào dung dịch chứa 1-(6-((2-aminophenyl)amino) pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylure

(20 mg, 0,043 mmol), triethylamin (21,8 mg, 0,22 mmol), và axit (Z)-3-cloacrylic (5,5 mg, 0,052 mmol) trong DCM (0,86 ml, 13,3 mmol), được làm mát đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg, hiệu suất: 63%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ X; MS (ESI): 551,0 [M+H]⁺.

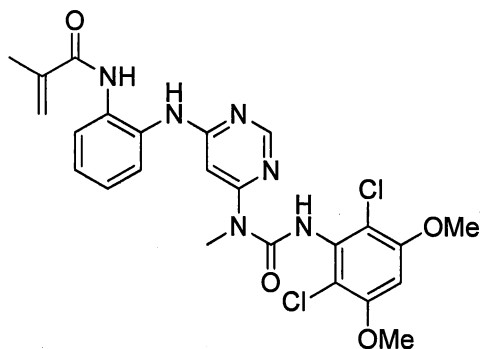
Ví dụ – 172



(Z)-N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)but-2-enamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2A (Ví dụ 100), bước cải biến (i) theo quy trình sau đây: bổ sung dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (49,4 mg, 0,78 mmol, 50% dung dịch EtOAc) vào dung dịch chứa 1-(6-((2-aminophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylure (20 mg, 0,043 mmol), triethylamin (21,8 mg, 0,22 mmol), và axit (Z)-but-2-enoic (4,5 mg, 0,052 mmol) trong DCM (0,86 ml, 13,3 mmol) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,5 mg, hiệu suất: 37%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (dd, *J*=7,28, 1,76 Hz, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,92 (s, 6 H) 5,85 (dd, *J*=11,42, 1,76 Hz, 1 H) 5,99 (s, 1 H) 6,29 (dd, *J*=11,36, 7,34 Hz, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,23 - 7,34 (m, 2 H) 7,46 (d, *J*=7,40 Hz, 1 H) 7,55 (br.s., 1 H) 7,78 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J*=0,88 Hz, 1 H) 12,50 (s, 1 H); MS (ESI): 531,3 [M+H]⁺.

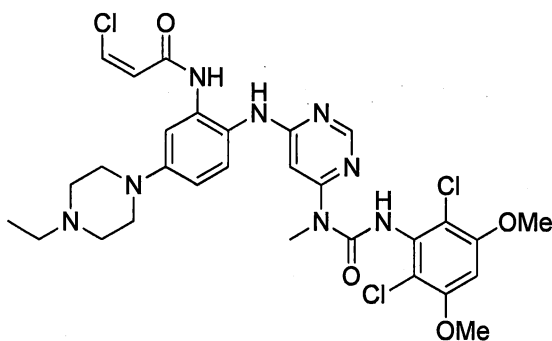
Ví dụ – 175



(S,Z)-N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)-4-hydroxypent-2-enamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 2-nitroanilin thay thế trong bước (d) và metacryloyl clorua trong bước (g) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, hiệu suất: 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2,03 (br.s., 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,92 (s, 6 H) 5,49 (s, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 7,29 (m, 3 H) 7,44 (d, *J*=7,91 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 12,34 (s, 1 H), MS (ESI): 531,1 [M+H]⁺.

Ví dụ – 181

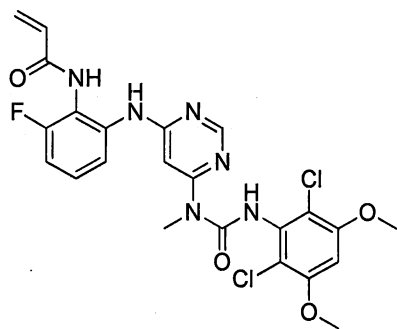


(Z)-3-chloro-N-(2-(((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-5-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2C (Ví dụ 108), bước cải biến (g) theo quy trình sau đây: bổ sung dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (21,9 mg, 0,034 mmol) vào dung dịch chứa 1-(6-((2-amino-4-(4-ethylpiperazin-1-

yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylure (11 mg, 0,019 mmol), trietylamin (9,67 mg, 0,096 mmol), và axit (Z)-3-cloacrylic (2,43 mg, 0,023 mmol) trong DCM (0,4 ml, 6,21 mmol) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,5 mg, hiệu suất: 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, *J*=8,0 Hz, 3 H) 2,90 (br. s., 4 H) 3,27 (s, 3 H) 3,45 (t, *J*=4,64 Hz, 4 H) 3,91 (s, 6 H) 5,90 (s, 1 H) 6,32 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 6,59 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 6,73 (dd, *J*=8,78, 2,76 Hz, 1 H) 7,09 (br. s., 1H) 7,24 (s, 2 H) 7,83 (br. s., 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,69 (br. s., 1 H) 12,52 (s, 1 H); MS (ESI): 663,1 [M+H]⁺.

Ví dụ – 185



N-(2-(((6-(3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pyrimidin-4-yl)amino)-6-flophenyl)acrylamit

Hợp chất được tổng hợp theo phương pháp sau đây được phác thảo trong Quy trình 2G (Ví dụ 123), 3-flo-2-nitroanilin thay thế trong bước (d), bước bỏ qua (e), và bước cải biến (g) theo quy trình sau đây: bổ sung dung dịch chứa 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (48,1 mg, 0,076 mmol, 50% dung dịch EtOAc) vào dung dịch chứa 1-(6-((2-amino-3-metylphenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)ure (31 mg, 0,051 mmol), diisopropyl etylamin (13,1 mg, 0,103 mmol), và axit acrylic (39,9 mg, 0,055 mmol) trong DCM (1 ml, 15,54 mmol) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và cặn được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất được bảo vệ

SEM nêu ở đề mục này (24 mg, hiệu suất: 71% trong ba bước). Bước cuối cùng (g), hợp chất nêu ở đề mục này được tách riêng (12 mg, hiệu suất: 62%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,40 (s, 3 H) 3,93 (m, 6 H) 5,91 (d, 1 H) 6,20 (s, 1 H) 6,30 - 6,45 (m, 1 H) 6,50 - 6,58 (m, 2 H) 7,01 (t, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 1 H) 7,42 - 7,63 (m, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 12,43 (br. s., 1 H) ; ESI-MS: 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Thử nghiệm hoạt tính sinh học

Thử nghiệm hoạt tính liên kết với FGFR4. FGFR4 tái tổ hợp, tinh khiết được ủ sơ bộ bằng 10 μM hợp chất qua đêm ở nhiệt độ 4°C, hoặc trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi ủ sơ bộ, các mẫu protein được tách riêng bằng cách sử dụng SDS-PAGE và gel được nhuộm bằng SimplyBlue™ SafeStain (Life Technologies, Grand Island, New York). Băng FGFR được cắt ra và được tiêu hóa bằng cách sử dụng kit tiêu hóa Tryptic In-Gel (Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts). Các mẫu đã tiêu hóa được chạy trên Thermo Scientific Q Exactive™ LCMS bằng cách sử dụng phương pháp tách pha đảo và phổ khối liên hợp để nhận biết các peptit được biến đổi.

Nói cách khác, việc ủ sơ bộ FGFR4 sau đó được cô đặc và dung dịch đậm được thay đổi trên cột C4 khử muối và cô đặc protein OPTI-TRAP (Optimize Technologies). Protein được rửa giải trong axetonitril chứa 0,1% axit formic và được tiến hành bằng cách phun trực tiếp trên Thermo Scientific Q Exactive™ LCMS để nhận biết FGFR4 nguyên vẹn, được biến đổi.

Các kết quả được đề xuất trong bảng 2 dưới đây xác nhận sự hình thành sản phẩm cộng hóa trị của các hợp chất được thử nghiệm bằng peptit bằng sự tương ứng của khối lượng sản phẩm cộng peptit-phối tử được mong đợi với khối lượng được quan sát.

BẢNG 2

Hợp chất #	Khối lượng được mong đợi [Da]	Khối lượng được quan sát [Da]
100	3133,50	3134,48
Hợp chất #	Khối lượng được mong đợi [Da]	Khối lượng được quan sát [Da]
100	35835,9	35836,1
108	35948,0	35948,1

Tạo profin IC_{50} của sự ức chế hoạt tính Kinaza. Các hợp chất được tạo profin đối với hoạt tính ức chế FGFR tại Reaction Biology Corporation (Malvern, Pennsylvania) bằng thử nghiệm Kinase HotSpotSM của chúng. *Xem*, Anastassiadis et al., 2011, Comprehensive assay of kinase catalytic activity reveals features of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol 29, 1039-1045.

FGFR1 tái tổ hợp (2,5 nM), FGFR2 (1 nM), FGFR3 (5 nM), hoặc FGFR4 (12 nM) (InvitrogenTM) được điều chế dưới dạng hỗn hợp với cơ chất KKKSPGEYVNIEFG (SEQ ID NO:1) (20 μ M, cơ chất FGFR1); và Poly [E,Y] 4:1 (0,2 mg/ml, cơ chất FGFR2,3,4)] trong dung dịch đệm phản ứng kinaza (20 mM HEPES-HCl, pH=7,5, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 1 mM EGTA, 0,02% Brij35, 0,1 mM Na_3VO_4 , 0,02 mg/ml BSA, 2 mM DTT, và 1% DMSO). Hợp chất được bổ sung vào hỗn hợp enzym/cơ chất sử dụng kỹ thuật không dùng điện (Labcyte® Echo 550, Sunnyvale, California) (*xem*, Olechno et al., 2006, Improving IC_{50} results with acoustic droplet ejection. JALA 11, 240-246) và được ủ sơ bộ trong thời gian 0, 15, hoặc 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi ủ sơ bộ hợp chất, hỗn hợp chứa ATP (Sigma-Aldrich®) và ^{33}P - γ -ATP (PerkinElmer) được bổ sung đến nồng độ cuối cùng bằng 10 μ M để khởi đầu các phản ứng kinaza. Các phản ứng được ủ trong thời gian 120 phút ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được tạo lỗ trên giấy lọc trao đổi ion WhatmanTM P81. Phosphat không liên kết được loại bỏ bằng bộ lọc rửa sâu trong 0,75% axit phosphoric. *Xem*, Anastassiadis et al., 2011, Comprehensive assay of kinase catalytic activity reveals features of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol 29, 1039-1045.

Các kết quả đối với FGFR4 và FGFR1 được thể hiện tiếp theo các hợp chất riêng lẻ được liệt kê trong bảng 1 ở trên. Các hợp chất thể hiện sự ức chế chọn lọc của FGFR4, với IC₅₀ cao hơn đối với FGFR1.

Mà không bị ràng buộc bởi lý thuyết, hoạt tính của IC₅₀ đối với FGFR1 nói chung là đại diện cho hoạt tính đối với FGFR1, FGFR2, và FGFR3. *Cũng xem cả*, Dieci et al., 2013, Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors as a Cancer Treatment: From a Biologic Rationale to Medical Perspectives. Cancer Discovery, F1-F16.

Để xác nhận, một số hợp chất cũng được thử nghiệm đối với sự ức chế FGFR2 và FGFR3. Các kết quả này được thể hiện dưới đây trong bảng 3 là phù hợp với hoạt tính IC₅₀ của FGFR1 nói chung là đại diện cho hoạt tính của FGFR1, FGFR2, và FGFR3, và còn chứng minh tính chọn lọc của các chất ức chế FGFR4 này.

BẢNG 3

Hợp chất #	FGFR2 IC ₅₀ (μ M)	FGFR3 IC ₅₀ (μ M)	FGFR1 IC ₅₀ (μ M)	FGFR4 IC ₅₀ (μ M)
100	4,18	1,98	>10,1	<0,001
108	1,98	2,00	0,173	<0,001

Hiệu quả *in vivo* trong các mô hình khối u. Hợp chất 108 được đánh giá đối với hoạt tính của nó để ức chế sự phát triển của khối u ở chuột trụi lông mang các mô ghép ngoại lai khối u từ ba dòng tế bào khối u caxinom tế bào gan khác nhau ở người. Các dòng tế bào này là đại diện cho các bệnh ung thư có trạng thái FGFR4 và/hoặc FGF19 bị biến đổi. *Xem* Sawey et al., Cancer Cell 19(3): 347-358 (2011).

Động vật: Chuột trụi lông, từ 6 đến 8 tuần tuổi, và có cân nặng khoảng từ 19 đến 25g, được mua từ Taconic (Taconic, Hudson, New York). Tất cả các thử nghiệm trên động vật được thực hiện phù hợp với các quy trình chuẩn được chấp nhận bởi Ủy ban sử dụng và chăm sóc động vật (Institutional Animal Care and Use Committee).

Các mô ghép ngoại lai khối u và việc điều trị: $7,5 \times 10^6$ tế bào HUH7 (HSRRB cat. no. JCRB0403), 5×10^6 tế bào Hep3B (ATCC cat. no. HB8064), hoặc $2,5 \times 10^6$ tế bào JHH7 (HSRRB cat. no. JCRB1031), mỗi tế bào trong tổng thể tích bằng 100 μ l, 1:1 Matrigel (Corning Inc, Corning, NY), được tiêm dưới da (s.c.) vào sườn bên phải. Khi các khối u đạt đến 150 đến 200 mm³, chuột được chọn ngẫu nhiên từ các nhóm điều trị gồm 5 đến 10 con vật. Việc sử dụng theo liều lượng được tiến hành hai lần một ngày bằng việc tiêm trong màng bụng tại liều dùng được chỉ ra trong thời gian 15 ngày bằng cách sử dụng hợp chất 108, được bào chế trong chất dẫn thuốc chứa 5% DMSO (Alfa Aesar, Ward Hill, MA), 10% PEG300 (Sigma, St. Louis, MO), 8% TWEEN® 80 (Sigma, St. Louis, MO), 77% nước muối USP ở nồng độ mong muốn. Thể tích khối u được thu hai lần một tuần bằng cách sử dụng công thức Thể tích = (chiều dài * chiều rộng²) / 2. Cân nặng cũng được thu hai lần một tuần. Tất cả các con vật được quan sát và được chăm sóc phù hợp với Hướng dẫn chăm sóc và cách sử dụng các con vật trong phòng thí nghiệm (Guide for Care and Use of Laboratory Animals), ấn bản thứ 8 (National Academies Press, Washington D.C.).

Các phương pháp thống kê: Các phương pháp so sánh bằng thống kê được tiến hành tại thời điểm cuối cùng của thử nghiệm bằng cách sử dụng phân tích phương sai tái đo lường (Repeated Measures Anova) bằng kiểm định Bonferroni post-test để so sánh các nhóm điều trị, bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 5. Các tiêu chuẩn sau đây được sử dụng để xác định bệnh tiến triển, bệnh ổn định, sự thoái triển một phần, và sự thoái triển hoàn toàn. Bệnh tiến triển được định nghĩa là ba số đo liên tiếp tăng lên từ đáp ứng tốt nhất hoặc >120% thể tích khối u ban đầu. Bệnh ổn định là ba số đo liên tiếp <120% và >50% thể tích khối u ban đầu, trong khi ba số đo liên tiếp <50% chất lượng thể tích khối u ban đầu là sự thoái triển một phần. Sự thoái triển hoàn toàn là ba số đo liên tiếp <30 mm³. Kiểm định Chi bình phương (Chi-squared test) được sử dụng để so sánh các đáp ứng giữa các nhóm điều trị (Microsoft Excel).

Các kết quả từ các con vật mang khối u từ các tế bào ung thư HUH7, HEP3B, và JHH7 được thể hiện trên các hình vẽ từ FIG. 1 đến FIG. 3, một cách tương ứng, và cũng được phản ánh trong bảng 4.

BẢNG 4 – Sự ức chế sự phát triển của khối u trong các mô ngoại lai HCC được phóng đại FGF19

HUH7 (n=10 mỗi nhóm)

Liều lượng (mg/kg)	Sự thoái triển hoàn toàn	Sự thoái triển một phần	Bệnh ổn định	Bệnh tiến triển
25	1	4	3	2
37,5	2	5	3	0

HEP3B (n=5 mỗi nhóm)

Liều lượng (mg/kg)	Sự thoái triển hoàn toàn	Sự thoái triển một phần	Bệnh ổn định	Bệnh tiến triển
12,5	0	0	0	5
25	0	1	4	0
37,5	5	0	0	0

JHH7 (n=10 mỗi nhóm)

Liều lượng (mg/kg)	Sự thoái triển hoàn toàn	Sự thoái triển một phần	Bệnh ổn định	Bệnh tiến triển
12,5	0	0	0	10
25	0	0	0	10
37,5	0	0	0	10

Dữ liệu này chứng minh rằng hợp chất 108 có hiệu quả trong tất cả các mô hình. Trong số ba mô hình, thì mô hình HEP3B là nhạy nhất, JHH7 là nhạy ít nhất và HUH7 thể hiện độ nhạy trung bình đối với hợp chất 108. Mặc dù sự đáp ứng liều lượng có thể được quan sát trên FIG. 3 đối với JHH7, có bệnh tiến triển trong

tất cả các mức liều lượng được thử nghiệm.

Các nghiên cứu so sánh hợp chất 108 với BGJ398. Các nghiên cứu so sánh được tiến hành với hợp chất 108 và chất ức chế FGFR đã biết BGJ398.

Phương thức chuẩn thử nghiệm kinaza sinh hóa để thu được IC₅₀: FGFR1 tái tổ hợp (2,5 nM), hoặc FGFR4 (12 nM) được điều chế dưới dạng hỗn hợp với cơ chất KKKSPGEYVNIEFG (SEQ ID NO:1) (20 µM, cơ chất FGFR1); Poly [E,Y] 4:1 (0,2 mg/ml, cơ chất FGFR2,3,4)] trong dung dịch đệm phản ứng kinaza (20 mM HEPES-HCl, pH=7,5, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 0,02% Brij35, 0,1 mM Na₃VO₄, 0,02 mg/ml BSA, 2 mM DTT, và 1% DMSO). Hợp chất được bổ sung vào hỗn hợp enzym/cơ chất bằng cách sử dụng kỹ thuật không dùng điện và được ủ sơ bộ trong thời gian 0, 15, hoặc 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi ủ sơ bộ hợp chất, ³³P-γ-ATP được bổ sung vào ở nồng độ cuối cùng bằng 10 µM để khởi đầu các phản ứng kinaza. Hỗn hợp phản ứng được ủ trong thời gian 120 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sự phosphoryl hóa cơ chất được theo dõi bằng thử nghiệm lọc, như trên. Các kết quả được thể hiện trong bảng 5. Các kết quả được báo cáo dưới đây thể hiện rằng hợp chất 108 là chất ức chế FGFR4 có hiệu lực hơn, trong khi BGJ398 là chất ức chế FGFR1 có hiệu lực hơn.

BẢNG 5 – Thử nghiệm so sánh hợp chất 108 và BGJ398 bằng thử nghiệm kinaza sinh hóa

Kinaza	Hợp chất 108 IC ₅₀ (nM)	BGJ398 IC ₅₀ (nM)
FGFR4	< 0,2	13
FGFR1	513	1,0

Phương thức chuẩn thử nghiệm khả năng sống của tế bào để thu được GI₅₀: Dòng tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ và độ ẩm 95%. Môi trường nuôi cấy được mua từ GIBCO®, USA. Đối với thử nghiệm về khả năng sống, 2000 tế

bào/lỗ được cấy vào các đĩa 96 lỗ, được ủ trong thời gian 24 giờ trước khi xử lý bằng hợp chất. Sau khi bổ sung hợp chất, các đĩa được ủ trong thời gian 72 giờ ở nhiệt độ 37°C bằng 5% CO₂, và tiếp đó được đo bằng thử nghiệm CTG (CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, Cat. No.: G7572, Promega). Các kết quả được thể hiện trong bảng 6. Bảng này thể hiện rằng hợp chất 108 có hiệu lực hơn so với BGJ398 trong các tế bào Hep3B, dòng được phóng đại FGF19. Tính hiệu lực đối với HUH7 và JHH7, hai dòng được phóng đại FGF19 khác, có thể so sánh giữa hợp chất 108 và BGJ398. HepG2 (ATCC cat. no. HB-8065), SNU398 (ATCC cat. no. CRL-2233) và SNU449 (ATCC cat. no. CRL-2234) là các dòng tế bào không được phóng đại FGF19 mà được sử dụng làm đối chứng.

GI₅₀ là nồng độ của thuốc thử nghiệm khi $100 \times (T - T_0)/(C - T_0) = 50$. Xem, ví dụ, Monks et al., *Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines*, J Natl Cancer Inst (1991) 83(11):757-766; Boyd et al., *Data Display and Analysis Strategies for the NCI Disease-oriented In Vitro Antitumor Drug Screen*, in CYTOTOXIC ANTICANCER DRUGS: MODELS AND CONCEPTS FOR DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT, Valeriote et al., eds. (1990), pp. 11-34. Sự phát quang của lỗ thử nghiệm sau khoảng thời gian 72 giờ phơi nhiễm với thuốc thử nghiệm là T, sự phát quang tại thời điểm không là T₀, và sự phát quang đối chứng là C. GI₅₀ đo khả năng ức chế sự phát triển của chất thử nghiệm.

BẢNG 6 – Thử nghiệm so sánh hợp chất 108 và BGJ398 trong các thử nghiệm khả năng sống của tế bào

Dòng tế bào	Hợp chất 108 GI ₅₀ (nM)	BGJ398 GI ₅₀ (nM)
HEP3B	18 ± 6 nM (n=27)	74 ± 23 nM (n=6)
JHH7	216 ± 70 nM (n=4)	178 ± 30 nM (n=2)
HUH7	408 ± 128 nM (n=4)	231 ± 100 nM (n=2)
HEPG2	6506±1424 nM (n=27)	2260±1182 nM (n=6)

SNU398	> 10.000 (n=2)	không được đo
SNU449	> 10.000 (n=2)	không được đo

So sánh hiệu quả *in vivo*: Chuột trụi lông được sử dụng cho ba thử nghiệm như nêu trên. $5,0 \times 10^6$ tế bào Hep3B trong tổng thể tích bằng 100 μ l, 1:1 Matrigel (Corning Inc, Corning, New York), được tiêm dưới da vào sườn bên phải. Khi các khối u đạt đến thể tích từ 150 đến 200 mm³, chuột được chọn ngẫu nhiên từ các nhóm điều trị gồm từ 5 đến 10 con vật. Việc điều trị tiếp đó được bắt đầu bằng cách sử dụng hợp chất 108, được bào chế trong chất dẫn thuốc chứa 5% DMSO (Alfa Aesar, Ward Hill, MA), 10% PEG300 (Sigma, St. Louis, MO), 8% TWEEN® 80 (Sigma, St. Louis, MO), 77% nước muối USP ở nồng độ mong muốn. BGJ398, được bào chế dưới dạng huyền phù trong 0,5% Metylcellulose (Sigma)/0,2% TWEEN® 80, được tạo huyền phù ở nồng độ mong muốn. Cả hai loại thuốc đều được sử dụng theo liều lượng trong thời gian 18 ngày, ngoại trừ một nhóm điều trị (xem dưới đây). Thể tích khối u được thu hai lần một tuần bằng cách sử dụng công thức Thể tích = (chiều dài*chiều rộng²)/2. Cân nặng cũng được ghi lại hai lần một tuần. Tất cả các con vật đều được quan sát và chăm sóc phù hợp với Hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật trong phòng thí nghiệm (Guide for Care and Use of Laboratory Animals), ấn bản thứ 8 (National Academies Press, Washington D.C.). Các kết quả của thử nghiệm so sánh *in vivo* được thể hiện trên FIG. 4.

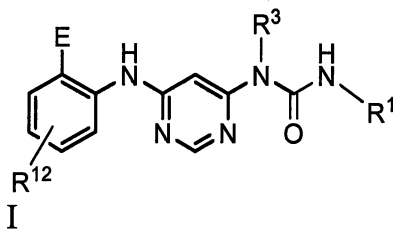
Dữ liệu này thể hiện rằng hợp chất 108 hiệu quả hơn so với BGJ398 ở các mức liều dùng có thể dung nạp. Mặc dù BGJ398 tại 60mg/kg thể hiện hiệu quả tương đương với hợp chất 108, việc sử dụng liều lượng 60mg/kg của nhóm BGJ398 phải được kết thúc vào ngày 11 do sức khỏe yếu của các con vật. Sự khác biệt về độc tố này không phải do đường dùng vì nhóm các con vật được sử dụng theo liều lượng qua đường miệng bằng BGJ398 ở 30mg/kg không có biểu hiện sức khỏe yếu.

Phần mô tả trên đây là để minh họa cho sáng chế, và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế. Sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ dưới

đây, với các tương đương của các điểm yêu cầu bảo hộ được đưa vào đó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, $NR^{10}R^{11}C_{1-6}$ alkyl, R^{10} heterocyclyl C_{1-6} alkyl, R^{10} aryl C_{1-6} alkyl, và R^{10} heteroaryl C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: hydro và C_{1-6} alkyl;

E được chọn từ nhóm bao gồm:

$-NR^{13}C(O)CR^{14}=CHR^{15}$, và

$-NR^{13}C(O)C\equiv CR^{14}$,

trong đó R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro và metyl, và mỗi R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, metyl, flo và clo;

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, R^5R^6 heterocyclyl, $-C(O)$ heterocyclyl R^5R^6 , R^5R^6 heterocyclyl C_{1-6} alkyl, NR^5R^6 , $NR^5R^6C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)NR^5R^6$, và $NR^5R^6C_{1-6}$ alkoxy, trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, $-C(O)C_{1-6}$ alkyl và C_{1-6} alkylsulfonyl; và

R^1 là phenyl, trong đó phenyl nêu trên được thế 2, 3, hoặc 4 lần bằng halo hoặc C_{1-6} alkoxy được chọn độc lập,

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 là C_{1-6} alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: metyl, metoxyetyl, 4-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 2-pyridylmetyl, benzyl, N,N-dimetylaminopropyl, 3-metylisoxazol-5-yl-metyl, và 4-metylpiperazin-1-yl-propyl, hoặc muối được dụng của nó.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó E là $-NR^{13}C(O)CH=CHR^{15}$ hoặc $-NR^{13}C(O)CF=CH_2$, hoặc muối được dụng của nó.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó E là $-NHC(O)CH=CH_2$, hoặc muối được dụng của nó.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, flo, clo, metyl, metoxy, N,N-dimetylaminoetyl, piperazin-1-yl, 4-etylpiperazin-1-yl, 4-etylpiperazin-1-yl-metyl, 1-metylpiperidin-4-yl, 1-etylpiperidin-4-yl, N,N-dimetylaminometyl, N,N-dimetylaminopropyl, piperidin-4-yl, morpholino, 3,5-dimetylpiperazin-1-yl, 4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl, N,N-dimetylaminooctoxy, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl, hydroxyetoxo, metoxyetoxo, hydroxymetyl, metoxymetyl, 2-metoxypopyl, 2-hydroxypopyl, 2-aminopopyl, 4-metylpiperazin-1-yl-cacbonyl, 4-etylpiperazin-1-yl-cacbonyl, 4-[2-propyl]piperazin-1-yl, 4-axetylpiperazin-1-yl, N-metyl-N-hydroxyetyl-amino, N,N-dimetylamido, và 4-(2-aminoetyl)piperazin-1-yl, hoặc muối được dụng của nó.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, R^5R^6 heteroxyclyl, R^5R^6 heteroxyclyl C_{1-6} alkyl, $-C(O)NR^5R^6$, $NR^5R^6C_{1-6}$ alkyl, $NR^5R^6C_{1-6}$ alkoxy, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, $-C(O)C_{1-6}$ alkyl và C_{1-6} alkylsulfonyl, hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^{12} là R^5R^6 heteroxyclyl, hoặc muối được dụng của nó.

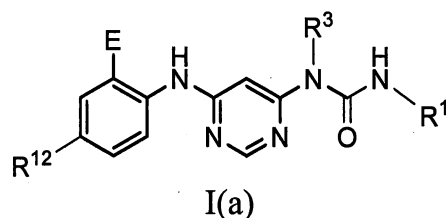
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R^5R^6 heteroxyclyl là R^5R^6 piperaziny, hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^{12} là 4-ethylpiperazin-1-yl, hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^{12} không phải là hydro, hoặc muối được dụng của nó.

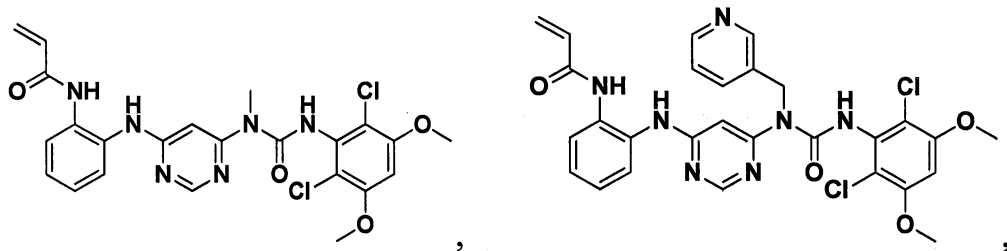
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R^1 là 2,6-diclo-3,5-dimetoxyphenyl, hoặc muối được dụng của nó.

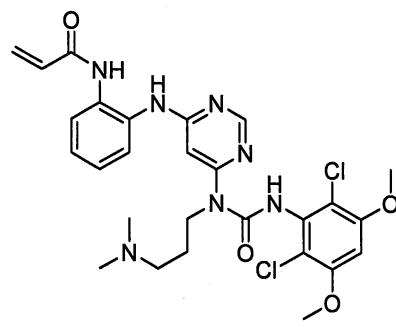
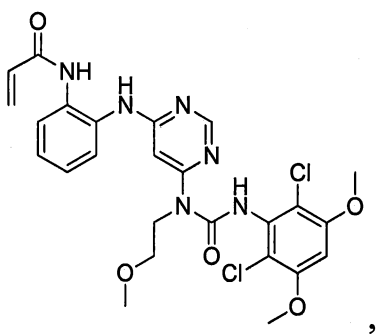
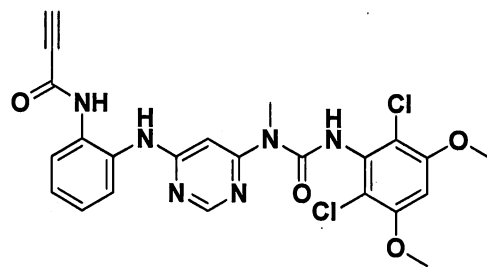
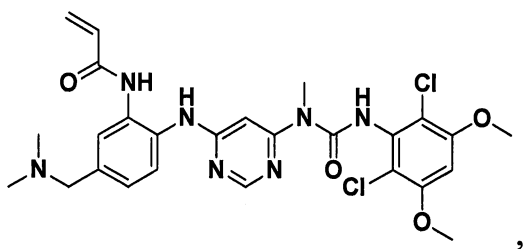
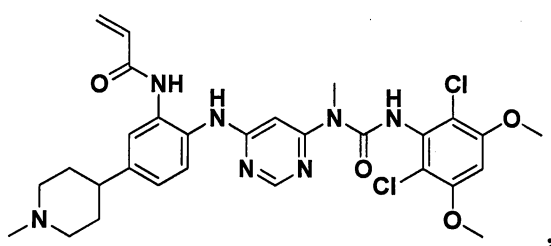
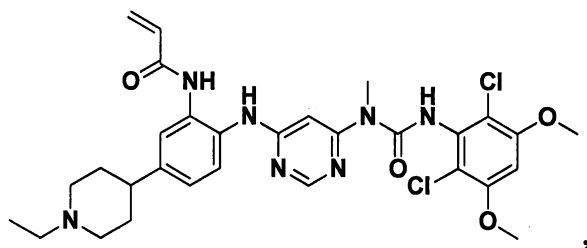
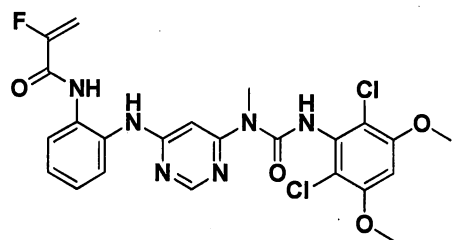
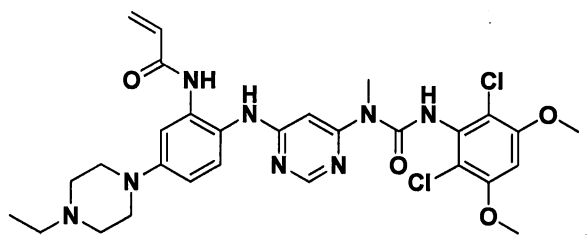
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó hợp chất là hợp chất có trong công thức I(a):

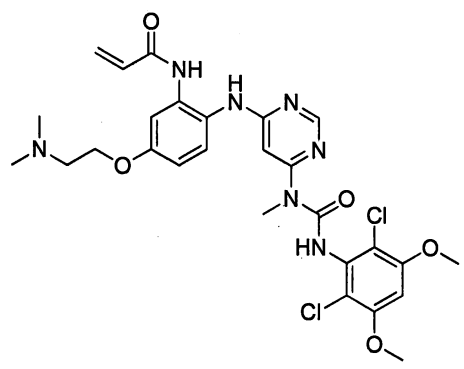
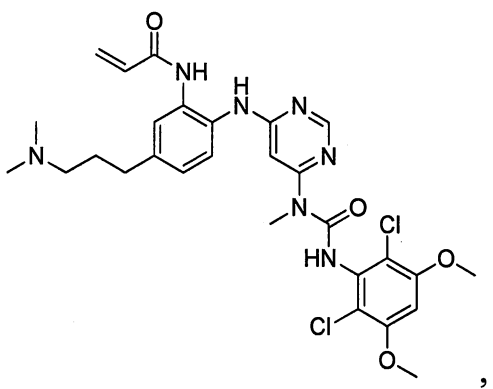
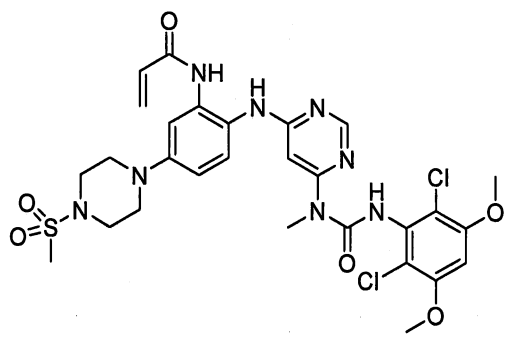
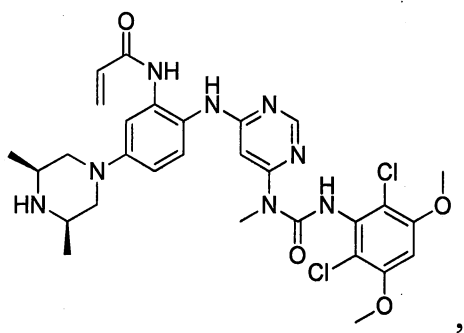
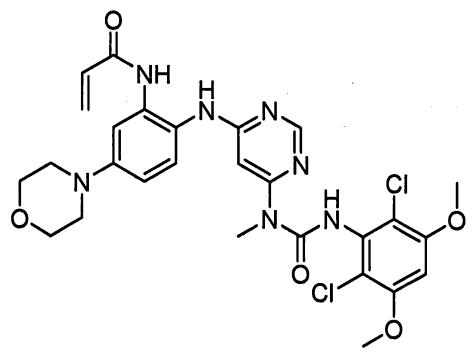
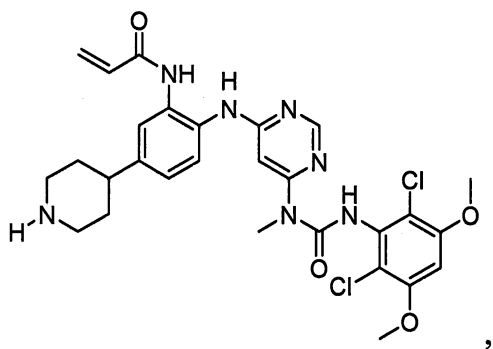
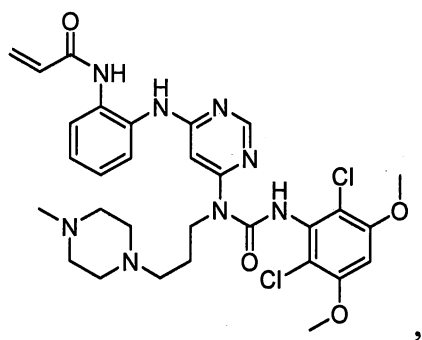


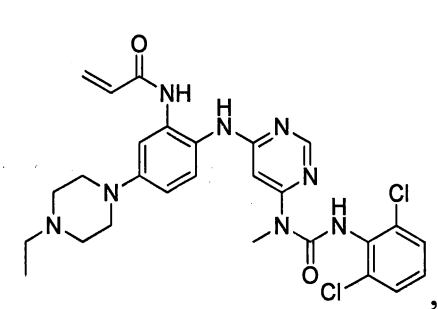
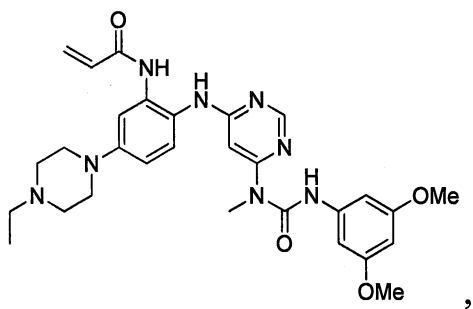
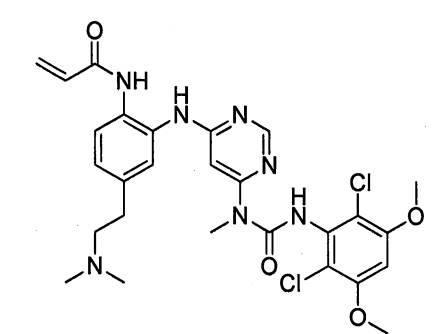
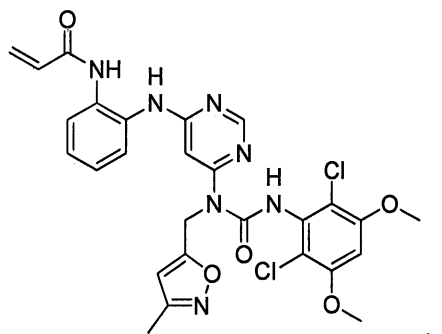
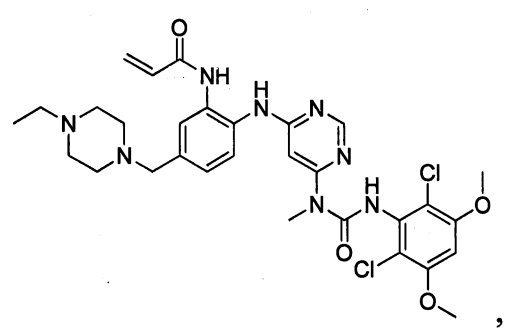
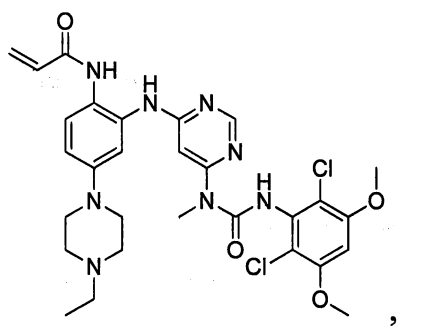
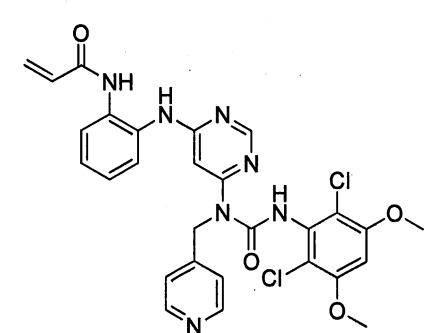
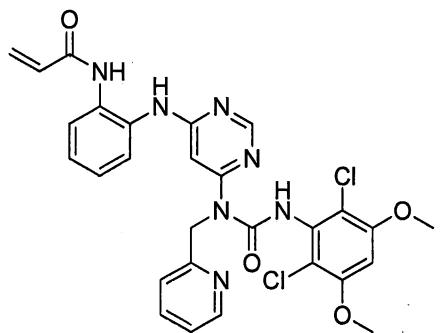
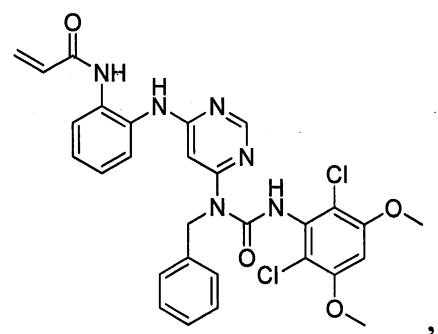
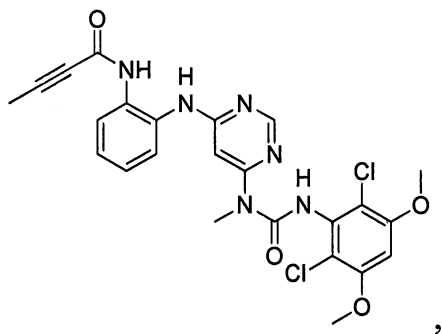
hoặc muối được dụng của nó.

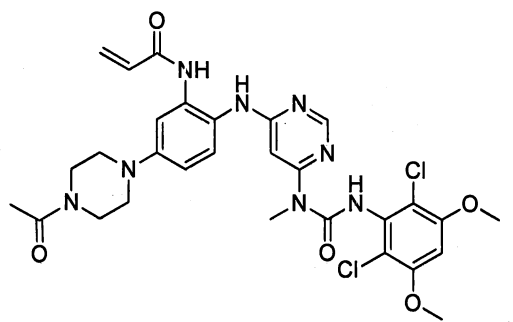
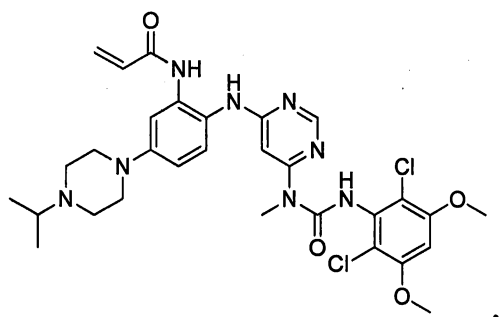
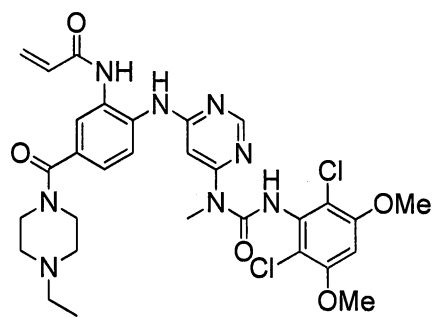
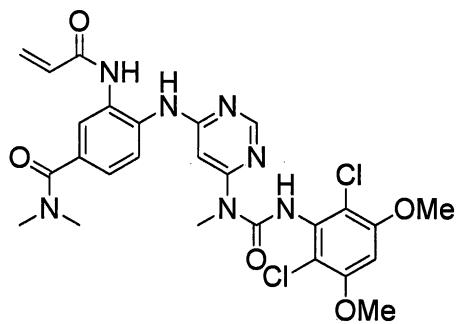
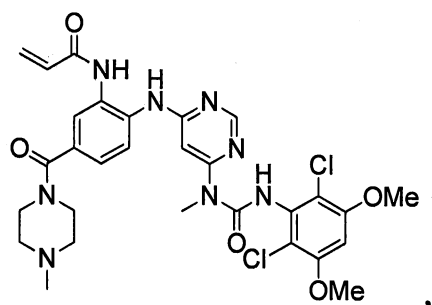
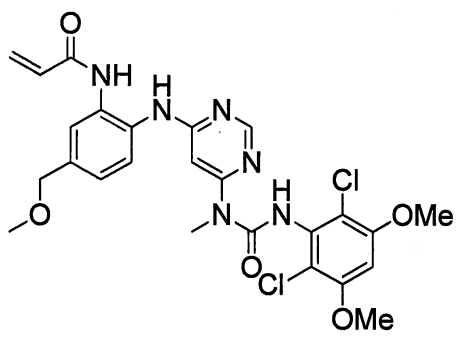
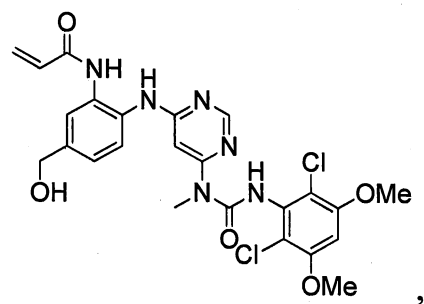
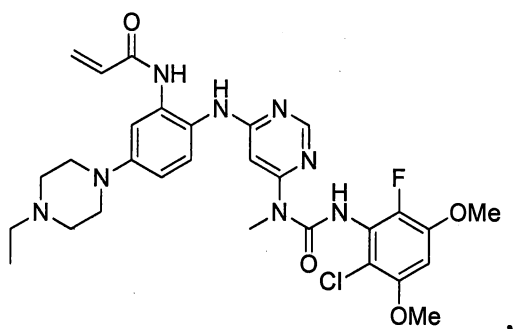
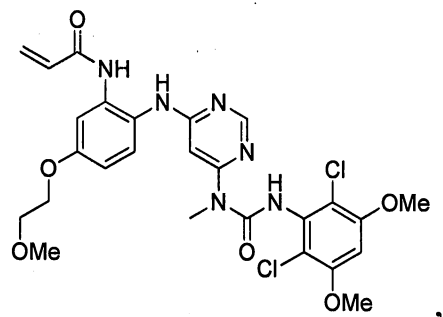
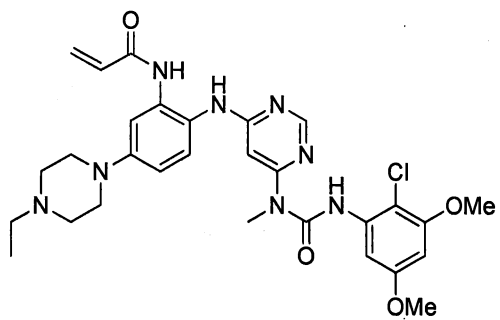
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm:

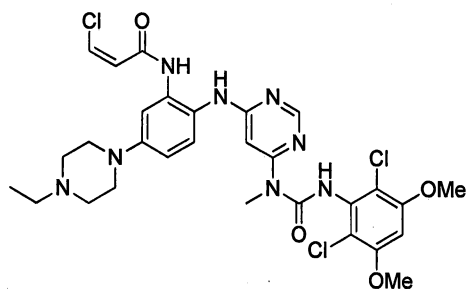
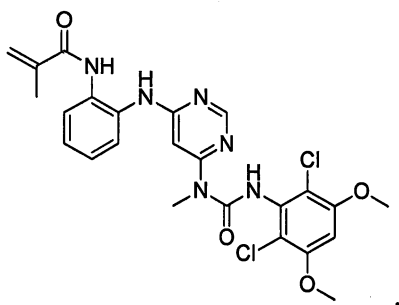
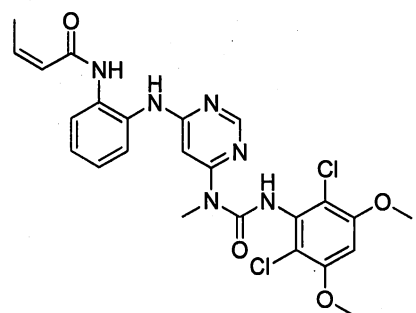
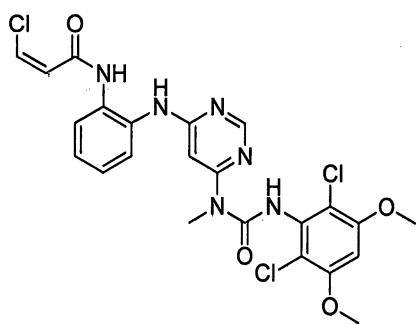
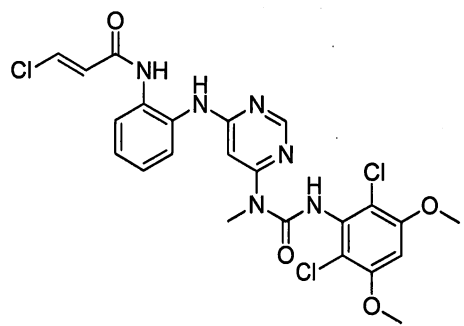
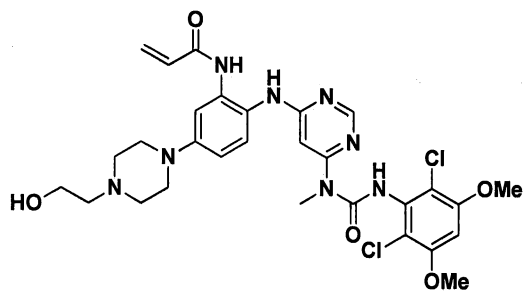
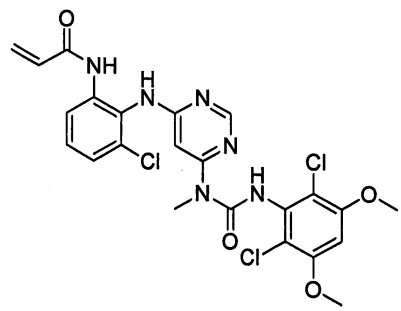
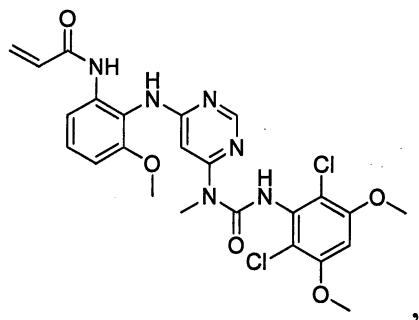




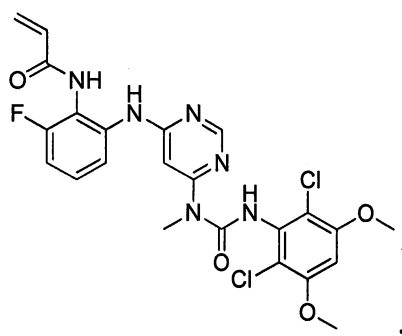






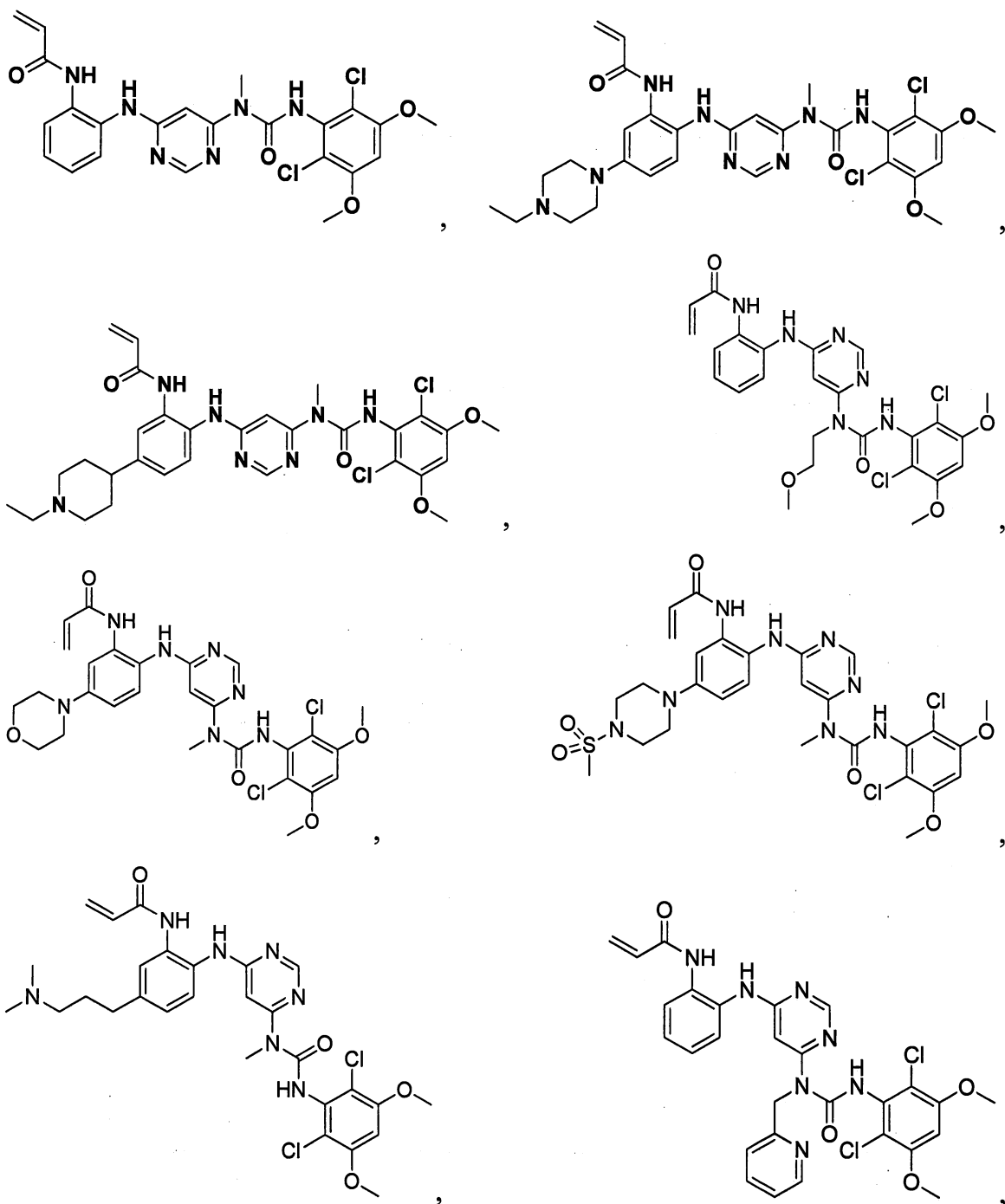


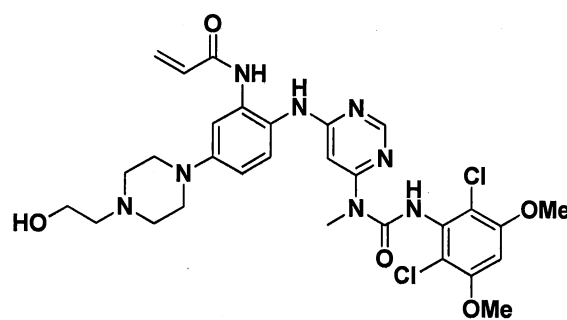
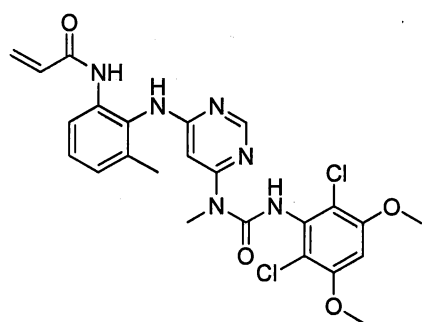
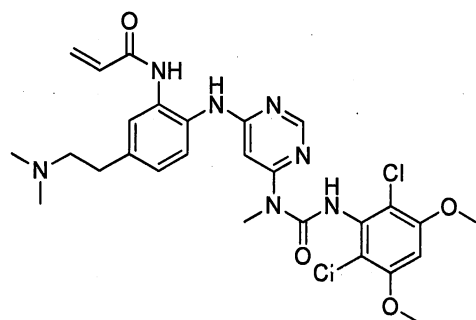
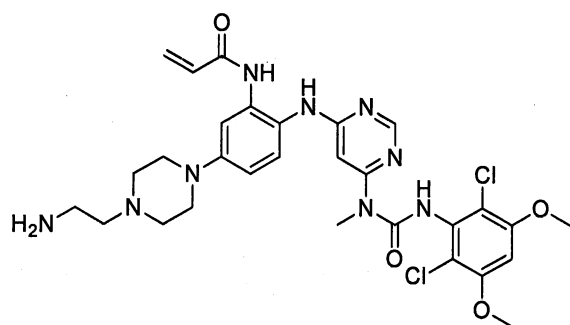
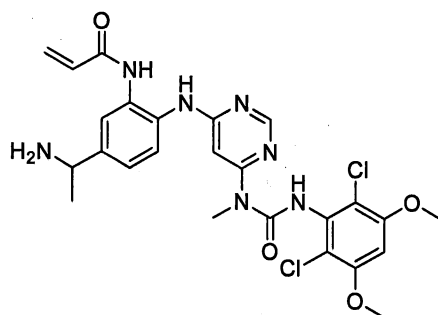
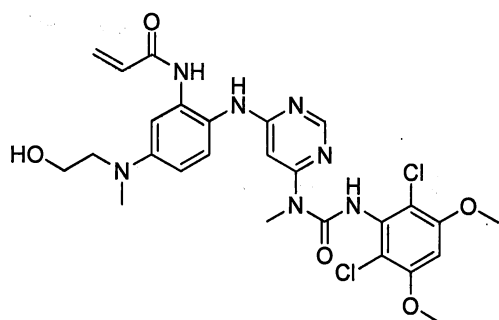
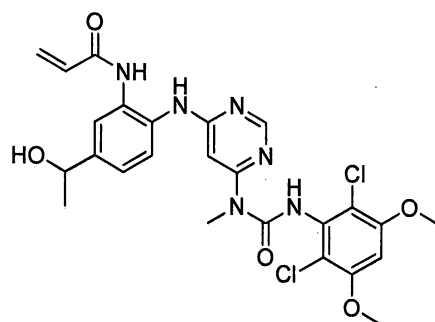
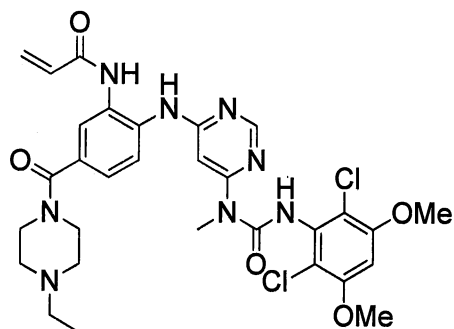
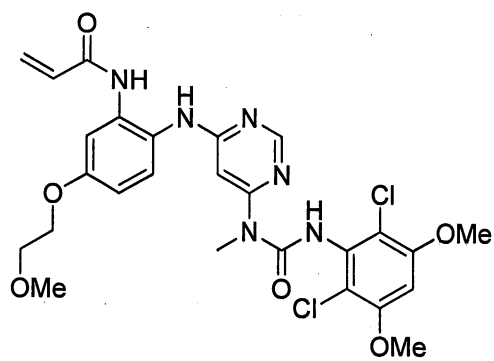
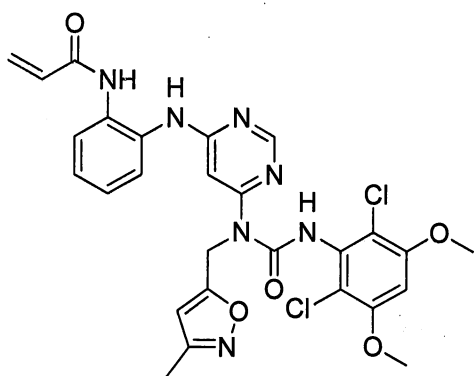
và

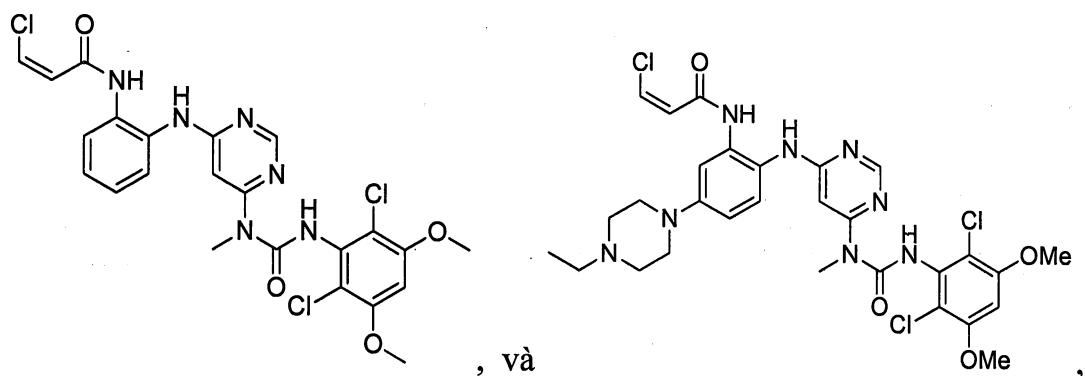


hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm:

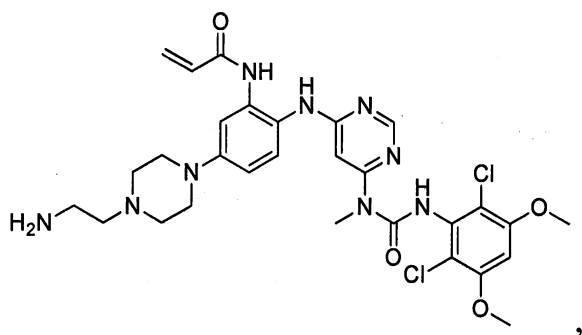
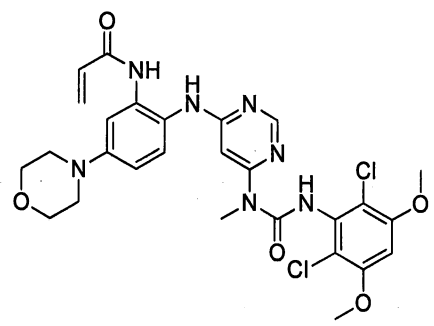
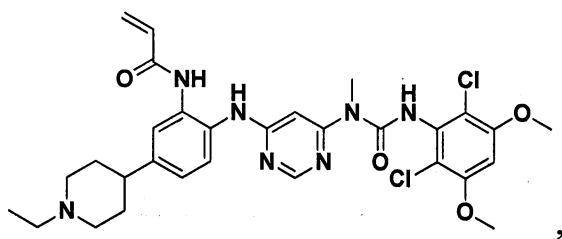
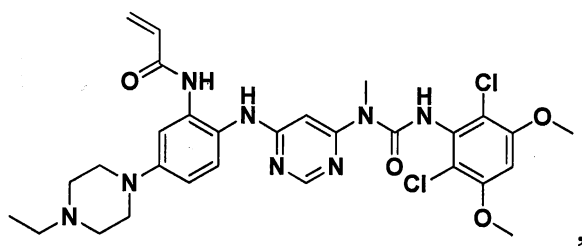




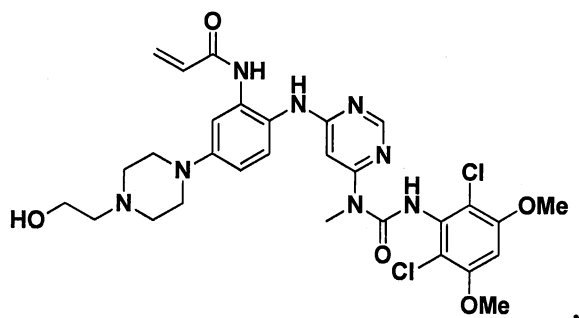


hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm:

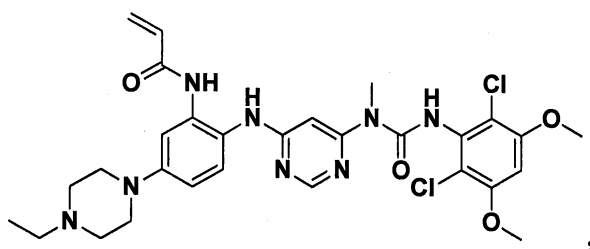


và



hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

18. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 và chất mang được dụng.

19. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó dược phẩm nêu trên được bào chế để sử dụng qua đường miệng, trong tĩnh mạch hoặc dưới da.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 là metyl, E là $-NHC(O)CH=CH_2$, và R^1 là 2,6-diclo-3,5-dimetoxypheyl, hoặc muối được dụng của nó.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó E là $-NHC(O)CH=CH_2$, R^{12} là hydro, và R^1 là 2,6-diclo-3,5-dimetoxypheyl, hoặc muối được dụng của nó.

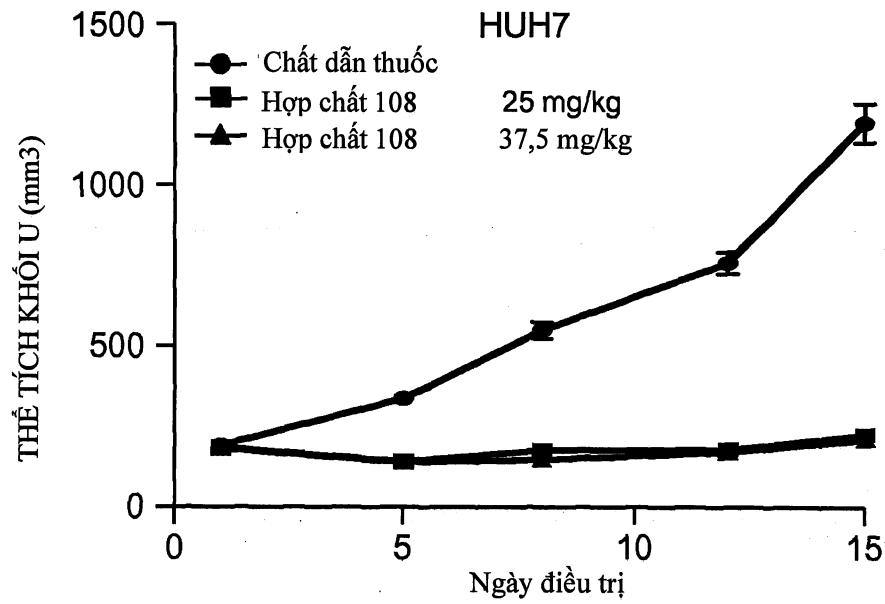


FIG. 1

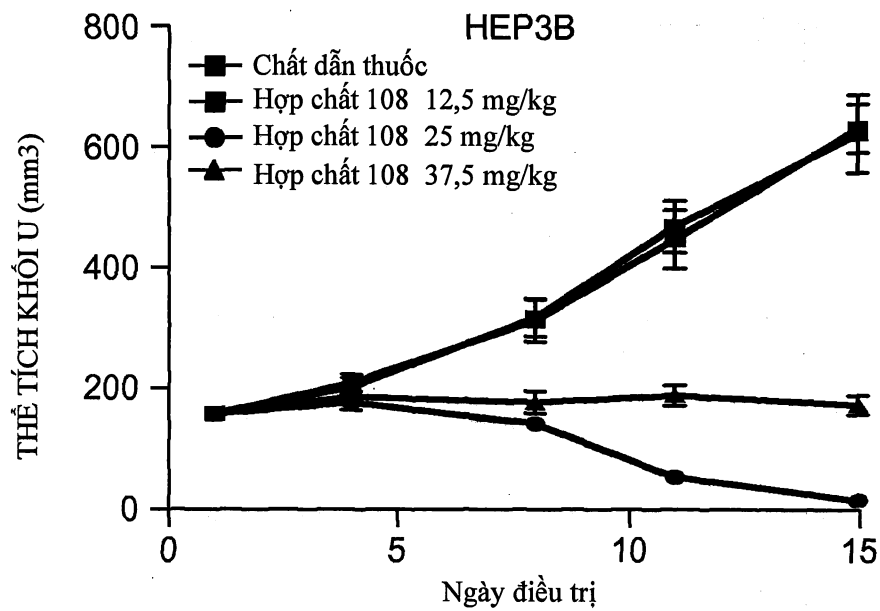


FIG. 2

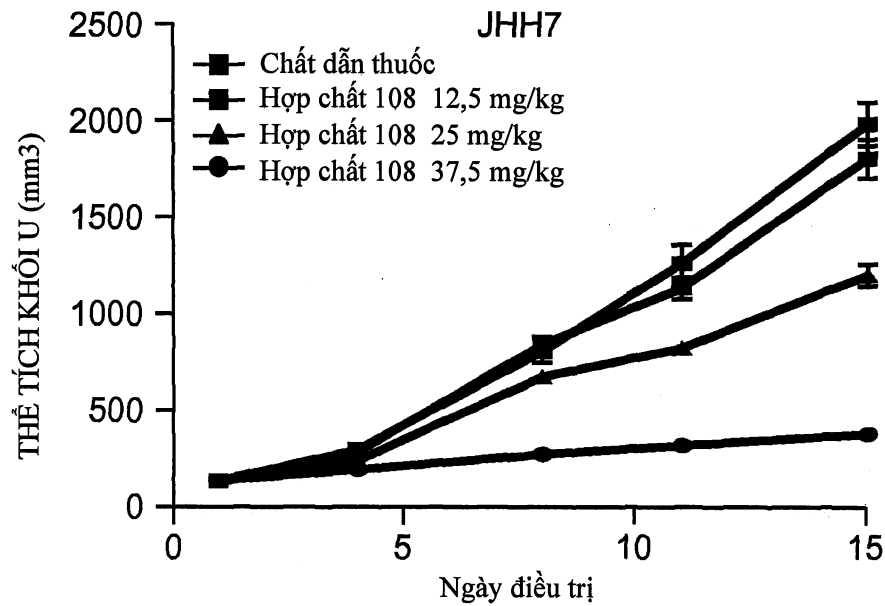


FIG. 3

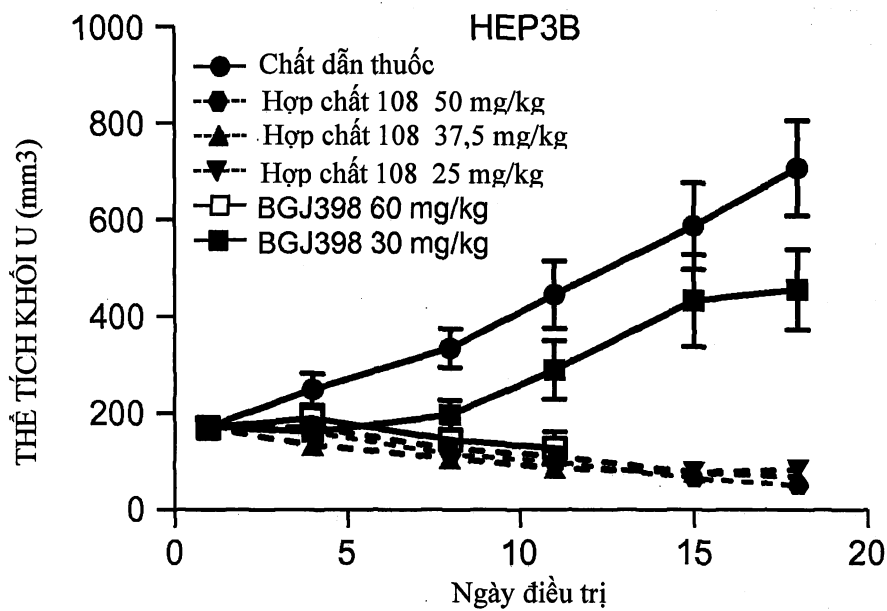


FIG. 4

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Eisai R&D Management Co., Ltd.
 Reynolds, Dominic
 Hao, Ming-Hong
 Wang, John
 Prajapati, Sudeep
 Satoh, Takashi
 Selvaraj, Anand

<120> HỢP CHẤT PYRIMIDIN CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ THỤ THỂ YẾU TỔ SINH TRƯỞNG
 NGUYÊN BÀO SỢI (FGFR) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

<130> 1162-3XWO

<150> US 61/892,881

<151> 2013-10-18

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Cơ chất FGFR1

<400> 1

Lys Lys Lys Ser Pro Gly Glu Tyr Val Asn Ile Glu Phe Gly
 1 5 10