



(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) 
1-0022084

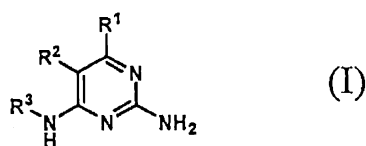
(51)⁷ **C07D 403/04, A61K 31/505, 31/506,**
A61P 35/00

(13) **B**

-
- (21) 1-2015-02122 (22) 26.11.2013
(86) PCT/SE2013/051387 26.11.2013 (87) WO2014/084778 05.06.2014
(30) 1251332-1 27.11.2012 SE
61/797,022 27.11.2012 US
(45) 25.11.2019 380 (43) 25.12.2015 333
(73) THOMAS HELLEDAYS STIFTELSE FOR MEDICINSK FORSKNING (SE)
Kungsvagen 17, S-182 79 Stocksund, Sweden
(72) SCOBIE, Martin (GB), HELLEDAY, Thomas (SE), KOOLMEISTER, Tobias (SE),
JACQUES, Sylvain (FR), DESROSES, Matthieu (FR), JACQUES-CORDONNIER,
Marie-Caroline (FR)
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) **HỢP CHẤT PYRIMIDIN-2,4-DIAMIN, DƯỢC PHẨM VÀ SẢN PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I,**



hoặc muối dược dụng của chúng. Hợp chất hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh khác có thể có lợi ích từ việc ức chế MTH1. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và sản phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất, và chế phẩm điều trị bệnh ung thư. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất mới, và chế phẩm để điều trị bệnh ung thư thông qua việc ức chế MTH1.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc liệt kê danh sách hoặc thảo luận về tài liệu đã xuất bản trước đó trong bản mô tả này là không cần thiết vì xác nhận rằng tài liệu này là một phần của tình trạng kỹ thuật hoặc là hiểu biết chung thông thường.

Tình trạng

Sự điều hòa oxy hóa khử rối loạn chức năng của tín hiệu tế bào và sức ép ROS (các gốc oxy phản ứng) tăng đã được chứng minh là đóng vai trò quyết định trong nguyên nhân sinh bệnh, tiến triển và sự di căn ung thư (Zhang et al., *Antioxid Redox Signal* 15(11)2011:2876-2908). Các đặc điểm thúc đẩy khối u qua trung gian ROS, chẳng hạn như ví dụ sự tăng sinh không bị cản trở, tín hiệu sống sót, sự di trú tăng, sự hình thành mạch. ROS được tạo ra trong khi chuyển hóa tế bào và có tính phản ứng cao với các đại phân tử chẳng hạn như ADN, protein và lipid. Axit nucleic tiếp xúc với ROS có thể tạo ra hơn 20 nucleotit được biến đổi oxy hóa, trong số đó 8-oxo-7,8-dihydroxyguanine (8-oxo-dG) là có nhiều nhất. 8-oxo-dG đóng vai trò then chốt trong việc gây đột biến gen (Sekiguchi and Tsuzuki., *Oncogene* 21(58)2002:8895-906). Để bảo vệ bản thân khỏi các tác động gây ung thư, tế bào động vật có vú được trang bị tập hợp các enzym sửa chữa để loại bỏ các nucleotit đã bị oxy hóa giúp duy trì tính nguyên vẹn của hệ gen. Một trong các enzym bảo vệ này là MTH1 (dạng tương đồng MutT 1, 8-oxo-dGTPaza, NUDT1). Điều thú vị là, MTH1 được điều hòa tăng ở nhiều dạng ung thư khác nhau, cho thấy rằng các tế bào ung thư dựa trên chức năng MTH1 để duy trì tăng thương tổn ADN (Human Proteinatlas, Koketsu et al., *Hepatogastroenterology*, 51(57)2004:638-41). Việc ức chế mức và hoạt tính MTH1 bằng cách sử dụng kỹ thuật ARNi, dẫn đến việc giảm tỷ lệ sống sót tế bào ung thư, sự lão hóa sớm và đứt sợi ADN (Rai và cộng sự, *PNAS*, 106(1)2009:169-174), Helleday

và cộng sự, dữ liệu chưa được công bố). Điều thú vị là, bệnh ung thư phổi hình thành tự phát ở chuột OGG^{-/-} được ngăn ngừa từ việc tạo thành ở các lần lai giống với chuột MTH1^{-/-}, gợi ý rằng MTH1 là cần thiết để tế bào ung thư phổi sống sót (Sakumi và cộng sự, *Cancer Res* 63, 2003: 902). Các tác giả đã quan sát thấy rằng việc điều hòa giảm mức protein MTH1 ở khối u ung thư ruột kết của người trong mô hình chuột ghép ngoại lai làm giảm sự phát triển khối u và khối u co lại đáng kể (Helleday và cộng sự, dữ liệu chưa được công bố).

Trong tế bào khối u, việc giảm khả năng loại trừ dNTP đã oxy hóa bằng cách ức chế hoạt tính MTH1, sẽ làm giảm tỷ lệ sống sót của tế bào ung thư và do đó là liệu pháp chống ung thư mới đầy hứa hẹn, hoặc dưới dạng liệu pháp đơn ở dạng ung thư có mức sức ép oxy hóa cao và/hoặc dưới dạng kết hợp với xạ trị và thuốc hóa trị.

Những bất cập và biến chứng với các điều trị hiện nay

Điều trị ung thư hiện tại không hiệu quả cho tất cả các bệnh nhân mắc bệnh được chẩn đoán cũng bao gồm phần lớn các bệnh nhân gặp phải tác dụng phụ từ các điều trị với các liệu pháp hiện nay hoặc trong đó việc kháng lại các liệu pháp hiện thời tăng theo thời gian.

Tình trạng kỹ thuật

Engelhardt, H. và cộng sự, *Journal of Medicinal Chemistry* (2013), 56(11), 4264-4276 và US 2010/0016344 bộc lộ một số 6-aryl-2,4-diaminopyrimidin có phần phụ thuộc pyrimidin bổ sung làm chất điều biến thụ thể histamin H4. Hợp chất yêu cầu bảo hộ là hữu dụng cho một số bệnh bao gồm đau do ung thư, nhưng việc sử dụng chúng trong điều trị ung thư như vậy chưa được bộc lộ hay đề xuất.

Đơn sáng chế quốc tế số công bố WO 2013/066839 bộc lộ 6-(3-pyridyl)-(2,4-diaminopyrimidin làm chất ức chế HDAC. Tuy nhiên, phân tử thể trên nhóm 4-amino chứa nhóm 5-triflometyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl tiên quyết.

2,4-Diaminopyrimidin được thế ở vị trí 6 bằng 3-aminoindazol đã được mô tả trong đơn sáng chế quốc tế số công bố WO 2010/059658. Mặc dù indazol không có nhóm amin cũng được nêu, hiển nhiên từ các ví dụ là phân tử thế 3-amino trên indazol là cần để có hoạt tính. Tài liệu này cũng mô tả 2,4-diaminopyrimidin được thế ở vị trí 6 bằng nhóm 3-xyano-2-flophenyl. Tuy nhiên, các hợp chất này chỉ đơn thuần là tiền chất cho 3-aminoindazol được nói đến ở trên và không có bộc lộ hoặc gợi ý nào trong tài liệu rằng chúng có hoạt tính chống ung thư.

Đơn sáng chế quốc tế số công bố WO2006/078886 mô tả 2,4-diaminopyrimidin được thế ở vị trí 6 bằng nhóm aryl làm chất điều biến wnt. Nhóm 4-aryl thiếu các phần tử thế bất kỳ hoặc phải được thế ở vị trí 3 bằng metoxy. Tài liệu này không bộc lộ hoặc gợi ý hợp chất có kiểu phân tử thế khác bất kỳ cũng như không nêu hoặc gợi ý việc sử dụng hợp chất này trong điều trị bệnh ung thư. Hơn nữa, trong tất cả các ví dụ, nhóm 4-amino của pyrimidin được thế bằng 1,3-benzodioxol-5-ylmetyl hoặc bằng 4-hydroxyphenetyl. Nhiều công bố khoa học mô tả việc sử dụng một trong số các hợp chất (N4-(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)-6-(3-metoxypheyl)-2,4-pyrimidindiamin) làm công cụ để nghiên cứu con đường wnt.

Đơn sáng chế quốc tế số công bố WO 86/04583 mô tả hợp chất kháng khối u được thế aziridinyl. Chỉ có một hợp chất có cả phần tử thế 6-aryl và nhóm 4-N-alkyl gắn vào lõi 2-aminopyrimidin. Ngoài nhóm aziridinyl, hợp chất còn có flo ở vị trí 5 của vòng pyrimidin. Cả hai aziridinyl và flo đều được ngụ ý là quan trọng đối với hoạt tính và không có gợi ý rằng hoạt tính chống ung thư có thể thu được mà không có ít nhất một trong các phần tử thế này.

Đơn sáng chế Anh GB 681712 mô tả 2,4-diaminopyrimidin được thế ở vị trí 6 bằng nhóm aryl để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, nhưng chỉ ở một ví dụ aryl là phenyl và nhóm 4-amino được thế bằng alkyl. Trong hợp chất này phenyl không được thế và alkyl là metyl. Không có bộc lộ nào trong tài liệu này về hợp chất trong đó 6-phenyl có thể được thế bằng các nhóm khác ngoài clo hoặc nitro ở vị trí *para*, 6-phenyl có thể chứa nhiều hơn một phần tử thế hoặc nhóm 4-alkylamin lớn hơn metyl hoặc có thể mang phần tử thế.

Hai công bố từ nhóm của H. Junjappa (*Indian Journal Chemistry* (1985), 24B 466; *Synthesis* (1980), 748) mô tả việc tổng hợp một số 2-amino-4-(N-alkylamino)-6-arylpymidin. Các công bố này không nêu hoặc gợi ý việc sử dụng hợp chất được tổng hợp trong điều trị bệnh ung thư.

Có nhiều 2-amino-4-(N-alkylamino)-6-arylpymidin mà, hoặc theo một số điểm đã được chỉ định rằng là, có bán trên thị trường nhưng không có việc sử dụng trong lĩnh vực được gán cho bất kỳ hoặc sử dụng khác bất kỳ, được gán cho chúng.

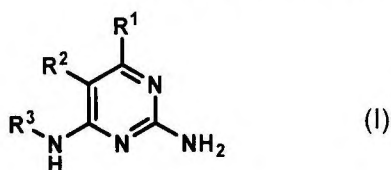
Chất ức chế MTH1 đã được mô tả trong Streib, M. *et al. Angewandte Chemie, Int. Ed.* (2013), Vol. 52. Hợp chất là kim loại hữu cơ và không phải là 2-amino-4-(*N*-alkylamino)-6-arylpyrimidin.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mặc dù có phát hiện về gen gây ung thư và phát triển các phương pháp chống ung thư mới và việc chẩn đoán đã cải thiện tuổi thọ của bệnh nhân ung thư, vẫn có nhu cầu y tế cao để tìm ra phương pháp điều trị hiệu quả hơn và ít độc hơn đối với, ví dụ bệnh ung thư vú, bệnh bạch cầu, ung thư ruột kết hoặc ung thư phổi. Các dữ liệu sơ bộ gợi ý rằng chất ức chế MTH1 có tiềm năng trở nên rất hiệu quả chống lại các dạng ung thư có tình trạng oxy hóa khử rối loạn chức năng, với tác dụng gây độc nói chung là tối thiểu. Việc ức chế MTH1 cũng có thể là liệu pháp bổ trợ thích hợp để được sử dụng kết hợp với các phương pháp xạ trị hoặc hóa trị khác.

Sáng chế nhằm mục đích đề xuất các điều trị mới đối với bệnh ung thư có thể đạt được bằng cách ức chế MTH1.

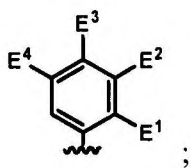
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I,



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R¹ là:

heteroaryl, được chọn từ benzofuran-3-yl, benzothiophen-3-yl, dihydrobenzofuran-7-yl, indol-3-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, isoquinolin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrrol-2-yl và quinolin-5-yl, heteroaryl này được nối với pyrimidin có công thức I qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Y¹, hoặc -C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y²; hoặc aryl được biểu diễn bởi



E^3 và E^4 là hydro; và

E^1 là -F và E^2 là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -Cl và E^2 là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -CH₃ và E^2 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, hoặc -CN;

R^2 là hydro,

R^3 là -C₂₋₆alkyl được thế bằng Z^1 ;

mỗi Y^1 độc lập là halogen, -CN, -C(O) R^a , -C(O)N(R^b) R^c , -C(O)OR^d, -N(R^e) R^f , -N(R^g)C(O) R^h , -N(R^i)C(O)OR^j, -N(R^k)C(O)N(R^l) R^m , -NO₂, -N(R^n)S(O)₂ R^o , -OR^p, -OC(O) R^q , -OS(O)₂ R^r , -S(O)_m R^s , -S(O)₂N(R^t) R^u , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

mỗi R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^g , R^h , R^i , R^k , R^l , R^m , R^n , R^p , R^q , R^s , R^t và R^u độc lập là hydro, -C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^b và R^c , R^e và R^f , R^l và R^m và/hoặc R^t và R^u được liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , C₁₋₃alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , và =O;

mỗi R^f , R^j , R^o , R^r và R^{px} độc lập là C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn

từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

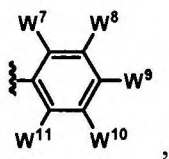
mỗi Y^2 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b1}$, $-C(O)N(R^{c1})R^{d1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-N(R^{f1})R^{g1}$, $-N(R^{h1})C(O)R^{i1}$, $-N(R^{j1})C(O)OR^{k1}$, $-N(R^{l1})C(O)N(R^{m1})R^{n1}$, $-N(R^{o1})S(O)_2R^{p1}$, $-OR^{q1}$, $-OC(O)R^{r1}$, $-OS(O)_2R^{s1}$, $-S(O)_mR^{t1}$, $-S(O)_2N(R^{u1})R^{v1}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 ,

mỗi R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{f1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{j1} , R^{l1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} , R^{q1} , R^{r1} , R^{t1} , R^{u1} và R^{v1} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^{c1} và R^{d1} , R^{f1} và R^{g1} , R^{m1} và R^{n1} và/hoặc R^{u1} và R^{v1} được liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , và $=O$;

mỗi R^{g1} , R^{k1} , R^{p1} và R^{s1} độc lập là $-C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

Z^1 là $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{t2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, hoặc aryl được biểu diễn bởi



R^{c2} , R^{f2} , R^{h2} , R^{l2} , R^{m2} , R^{o2} , và R^{u2} là hydro; và

R^{d2} , R^{g2} , R^{i2} , R^{n2} , R^{p2} , R^{q2} , R^{t2} , và R^{v2} là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ;

mỗi W^1 độc lập là halogen, $-CN$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc $=O$;

mỗi W^2 , W^3 , và W^6 độc lập là halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , heteroaryl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc $=O$);

W^7 và W^{11} là hydro;

mỗi W^8 và W^{10} độc lập là hydro, halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 ;

W^9 là halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3x}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 ;

mỗi R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{e3} , R^{f3} , R^{h3} , R^{i3} , R^{j3} , R^{l3} , R^{m3} , R^{n3} , R^{o3} , R^{q3} , R^{r3} , R^{t3} , R^{u3} và R^{v3} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^{c3} và R^{d3} , R^{f3} và R^{g3} , R^{m3} và R^{n3} và/hoặc R^{u3} và R^{v3} được liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^2 ;

mỗi R^{g3} , R^{k3} , R^{p3} , và R^{s3} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ;

R^{q3x} là C_{2-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ;

mỗi G^1 và G^2 độc lập là halogen, $-R^{a4}$, $-CN$, $-C(O)R^{b4}$, $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-N(R^{f4})R^{g4}$, $-N(R^{h4})C(O)R^{i4}$, $-N(R^{j4})C(O)OR^{k4}$, $-N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}$, $-N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}$, $-OR^{q4}$, $-OC(O)R^{r4}$, $-OS(O)_2R^{s4}$, $-S(O)_mR^{t4}$, $-S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$, hoặc $=O$;

G^3 là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b4}$, $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-N(R^{f4})R^{g4}$, $-N(R^{h4})C(O)R^{i4}$, $-N(R^{j4})C(O)OR^{k4}$, $-N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}$, $-N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}$, $-OR^{q4}$, $-OC(O)R^{r4}$, $-OS(O)_2R^{s4}$, $-S(O)_mR^{t4}$, $-S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$, hoặc $=O$;

mỗi R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{f4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} , R^{q4} , R^{r4} , R^{t4} , R^{u4} và R^{v4} độc lập là hydro hoặc $-C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-F$; hoặc

đôi bất kỳ R^{c4} và R^{d4} , R^{f4} và R^{g4} , R^{m4} và R^{n4} và/hoặc R^{u4} và R^{v4} được liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng 3 đến 6 cạnh, vòng này

tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, hoặc =O;

mỗi R^{g4}, R^{k4}, R^{p4} và R^{s4} độc lập là C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -F; và mỗi m độc lập là 0, 1 hoặc 2.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả, hoặc muối được dụng của nó, trong hỗn hợp với chất hỗ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả, hoặc muối được dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất sản phẩm kết hợp chứa:

(A) hợp chất như được mô tả trong bản mô tả, hoặc muối được dụng của nó; và

(B) một hoặc nhiều chất trị liệu khác hữu dụng để điều trị bệnh,

trong đó bệnh được chọn từ bệnh ung thư mô mềm: sacôm (ung thư mạch máu, ung thư xơ, sacôm cơ vân, sacôm mỡ), u niêm, u cơ vân, u mỡ, u xơ và u quái; Bệnh ung thư/bệnh phổi: ung thư biểu mô cuống phổi (tế bào vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, ung thư tuyến), ung thư biểu mô phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, sacôm, u lympho, u mô thừa thuộc sụn, u trung biểu mô; Ung thư/bệnh dạ dày-ruột: thực quản (tế bào vảy ung thư biểu bì, ung thư tuyến, sacôm cơ trơn, u lympho), dạ dày (ung thư biểu bì, u lympho, sacôm cơ trơn), tuyến tụy (ung thư tuyến ống, u đảo tụy, u tụy glucagon, ung thư dạ dày, khối u tế bào ưa bạc, vipoma), ruột non (ung thư tuyến, u lympho, khối u tế bào ưa bạc, sacôm Kaposi, u mềm cơ trơn, u mạch, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột già (ung thư tuyến, u tuyến tiểu quản, u tuyến có lông, u mô thừa, u mềm cơ trơn); Ung thư/bệnh đường sinh dục: thận (ung thư tuyến, khối u Wilm [chứng nhiễm canxi thận], u lympho, bệnh bạch cầu), bàng quang và niệu đạo (tế bào vảy ung thư biểu bì, ung thư biểu bì tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến), tuyến tiền liệt (ung thư tuyến, sacôm), tinh hoàn (u tinh, u quái, ung thư biểu bì phôi thai, u quái ác tính, ung thư dạ con, sacôm, ung thư biểu mô tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, đa u tuyến, u mỡ); Ung thư/bệnh gan: ung thư gan (ung thư biểu mô tế

bào gan), ung thư đường mật, ung thư nguyên bào gan, ung thư mạch máu, u tuyến tế bào gan, u mạch; Ung thư/bệnh xương: ung thư xương (ung thư xương tạo xương), ung thư xơ, ung thư tế bào mô xơ ác tính, ung thư xun ác tính, sacôm Ewing, u lympho ác tính (sacôm tế bào lưới), bệnh đa u tủy xương, u nguyên sổng tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (lỗi xương sụn), bướu sụn lạnh tính, u nguyên bào sụn, u xơ nhầy sụn, u xương dạng xương và u tế bào khổng lồ; Ung thư/bệnh hệ thần kinh: sọ (u xương, u mạch, u hạt, u vàng, bệnh viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm màng não, chứng tăng sinh thần kinh đệm), não (u bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não thất, u mầm [u tuyến tủy], nhiều dạng u nguyên bào đệm, u thần kinh đệm ít nhánh, u bao sợi thần kinh, u nguyên bào võng mạc, khối u bẩm sinh), u xơ thần kinh tủy sống, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm); Ung thư/bệnh phụ khoa: dạ con (ung thư biểu mô áo niêm mạc tử cung), cổ tử cung (ung thư biểu mô cổ tử cung, loạn sản cổ tử cung tiền u), buồng trứng (ung thư biểu mô buồng trứng [ung thư nang tuyến thanh dịch, ung thư tuyến biểu mô màng nhầy, ung thư biểu bì không phân loại], u tế bào màng-hạt, u tế bào Sertoli- Leydig, u nghịch mầm, u quái ác tính), âm hộ (tế bào vảy ung thư biểu bì, ung thư trong biểu mô, ung thư tuyến, ung thư xơ, u melanin), âm đạo (ung thư biểu mô tế bào sáng, tế bào vảy ung thư biểu bì, sacôm dạng chùm (sacôm phôi cơ vân), (ung thư biểu bì) ống dẫn trứng; Ung thư/bệnh huyết học: tủy xương và máu (bệnh bạch cầu dạng tủy [cấp tính và mạn tính], bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh tăng sinh tủy xương, bệnh đa u tủy xương, hội chứng loạn sinh tủy), bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin [u lympho ác tính]; Ung thư/bệnh da: u melanin ác tính, ung thư biểu bì tế bào đáy, ung thư biểu bì tế bào vảy, sacôm Kaposi, novì loạn sản (nốt ruồi không điển hình), u mỡ, u mạch, u da lạnh tính, sẹo lồi; Ung thư/bệnh tuyến thượng thận, u nguyên bào thần kinh, u xơ thần kinh, ung thư đầu và cổ, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản, ung thư ruột kết, ung thư não, ung thư buồng trứng, ung thư tinh hoàn, và bệnh bạch cầu,

trong đó mỗi một trong số các thành phần (A) và (B) được tạo chế phẩm trong hỗn hợp với chất bổ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

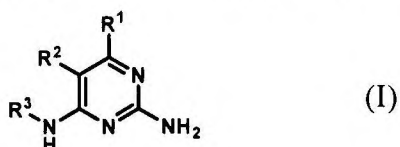
Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ thể hiện tác dụng đối với sự sống sót tế bào sau khi rút hết siARN MTH1 ở nhiều dòng tế bào ung thư và tế bào bình thường ở người.

Fig. 2 là biểu đồ thể hiện chất ức chế MTH1 làm giảm tỷ lệ sống sót tế bào ở nhiều dòng tế bào ung thư, có ít tác dụng trên các tế bào bất tử bình thường (VH10 và BJ hTERT)

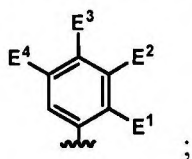
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I,



để sử dụng trong điều trị ung thư
trong đó:

R¹ là heteroaryl được nối với pyrimidin có công thức I thông qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, vòng heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ Y¹, -C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y² và heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y³; hoặc aryl được biểu diễn bởi



E¹ là hydro, Y^{1a}, -C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y² hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y³;

E² là hydro, Y^{1b}, -C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y² hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y³;

E³ và E⁴ độc lập là hydro, Y¹, -C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y² hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y³;

R² là hydro, halogen, -CN, -C₁₋₁₂alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z¹, hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z²;

R^3 là $-C_{1-12}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^2 ; hoặc

R^2 và R^3 liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, vòng không thơm 5 đến 8 cạnh, trong đó liên kết được tạo thành bởi R^2 và R^3 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 và $-C_{1-9}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 ;

mỗi Y^1 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)R^c$, $-C(O)OR^d$, $-N(R^e)R^f$, $-N(R^g)C(O)R^h$, $-N(R^i)C(O)OR^j$, $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$, $-NO_2$, $-N(R^n)S(O)_2R^o$, $-OR^p$, $-OC(O)R^q$, $-OS(O)_2R^r$, $-S(O)_mR^s$, $-S(O)_2N(R^t)R^u$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

Y^{1a} là halogen, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)R^c$, $-C(O)OR^d$, $-N(R^e)R^f$, $-N(R^g)C(O)R^h$, $-N(R^i)C(O)OR^j$, $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$, $-NO_2$, $-N(R^n)S(O)_2R^o$, $-OR^{px}$, $-OC(O)R^q$, $-OS(O)_2R^r$, $-S(O)_mR^s$, $-S(O)_2N(R^t)R^u$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

Y^{1b} là halogen, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)R^c$, $-C(O)OR^d$, $-N(R^e)R^f$, $-N(R^g)C(O)R^h$, $-N(R^i)C(O)OR^j$, $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$, $-NO_2$, $-N(R^n)S(O)_2R^o$, $-OR^{py}$, $-OC(O)R^q$, $-OS(O)_2R^r$, $-S(O)_mR^s$, $-S(O)_2N(R^t)R^u$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

mỗi R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^g , R^h , R^i , R^k , R^l , R^m , R^n , R^p , R^q , R^s , R^t và R^u độc lập là hydro, $-C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 ,

heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^b và R^c , R^e và R^f , R^l và R^m và/hoặc R^t và R^u liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , và $=O$;

mỗi R^f , R^j , R^o , R^r và R^{px} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

R^{py} là hydro, $-C_{2-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

mỗi Y^2 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b1}$, $-C(O)N(R^{c1})R^{d1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-N(R^{f1})R^{g1}$, $-N(R^{h1})C(O)R^{i1}$, $-N(R^{j1})C(O)OR^{k1}$, $-N(R^{l1})C(O)N(R^{m1})R^{n1}$, $-N(R^{o1})S(O)_2R^{p1}$, $-OR^{q1}$, $-OC(O)R^{r1}$, $-OS(O)_2R^{s1}$, $-S(O)_mR^{t1}$, $-S(O)_2N(R^{u1})R^{v1}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , hoặc $=O$;

mỗi Y^3 độc lập là halogen, $-R^{a1}$, $-CN$, $-C(O)R^{b1}$, $-C(O)N(R^{c1})R^{d1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-N(R^{f1})R^{g1}$, $-N(R^{h1})C(O)R^{i1}$, $-N(R^{j1})C(O)OR^{k1}$, $-N(R^{l1})C(O)N(R^{m1})R^{n1}$, $-N(R^{o1})S(O)_2R^{p1}$, $-OR^{q1}$, $-OC(O)R^{r1}$, $-OS(O)_2R^{s1}$, $-S(O)_mR^{t1}$, $-S(O)_2N(R^{u1})R^{v1}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 ,

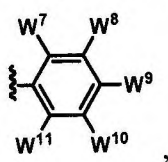
aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , hoặc =O;

mỗi R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{f1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{j1} , R^{l1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} , R^{q1} , R^{r1} , R^{t1} , R^{u1} và R^{v1} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^{c1} và R^{d1} , R^{f1} và R^{g1} , R^{m1} và R^{n1} và/hoặc R^{u1} và R^{v1} liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , và =O;

mỗi R^{g1} , R^{k1} , R^{p1} và R^{s1} độc lập là $-C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

mỗi Z^1 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-OC(O)R^{r2}$, $-OS(O)_2R^{s2}$, $-S(O)_mR^{t2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl được biểu diễn bởi



heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy và/hoặc một nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc =O;

mỗi Z^2 và Z^3 độc lập là halogen, $-R^{a2}$, $-CN$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)OR^{e2}$, -

$N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-OC(O)R^{f2}$, $-OS(O)_2R^{s2}$, $-S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ;

mỗi Z^4 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-OC(O)R^{f2}$, $-OS(O)_2R^{s2}$, $-S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc $=O$;

mỗi R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{e2} , R^{f2} , R^{h2} , R^{i2} , R^{j2} , R^{l2} , R^{m2} , R^{n2} , R^{o2} , R^{f2} , R^{l2} , R^{u2} và R^{v2} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^4 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ; hoặc

đôi bất kỳ R^{c2} và R^{d2} , R^{f2} và R^{g2} , R^{m2} và R^{n2} và/hoặc R^{u2} và R^{v2} liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^4), và $=O$;

mỗi R^{g2} , R^{k2} , R^{p2} , R^{q2} và R^{s2} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^4 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ;

mỗi W^1 và W^4 độc lập là halogen, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{f3})\text{R}^{g3}$, $-\text{N}(\text{R}^{h3})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i3}$, $-\text{N}(\text{R}^{j3})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k3}$, $-\text{N}(\text{R}^{l3})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m3})\text{R}^{n3}$, $-\text{N}(\text{R}^{o3})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p3}$, $-\text{OR}^{q3}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{r3}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{s3}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{t3}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u3})\text{R}^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc $=\text{O}$;

mỗi W^2 , W^3 , W^5 và W^6 độc lập là halogen, $-\text{R}^{a3}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c3})\text{R}^{d3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e3}$, $-\text{N}(\text{R}^{f3})\text{R}^{g3}$, $-\text{N}(\text{R}^{h3})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i3}$, $-\text{N}(\text{R}^{j3})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k3}$, $-\text{N}(\text{R}^{l3})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m3})\text{R}^{n3}$, $-\text{N}(\text{R}^{o3})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p3}$, $-\text{OR}^{q3}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{r3}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{s3}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{t3}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u3})\text{R}^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , heteroaryl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc $=\text{O}$;

mỗi W^7 , W^8 , W^{10} và W^{11} độc lập là hydro, halogen, $-\text{R}^{a3}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c3})\text{R}^{d3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e3}$, $-\text{N}(\text{R}^{f3})\text{R}^{g3}$, $-\text{N}(\text{R}^{h3})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i3}$, $-\text{N}(\text{R}^{j3})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k3}$, $-\text{N}(\text{R}^{l3})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m3})\text{R}^{n3}$, $-\text{N}(\text{R}^{o3})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p3}$, $-\text{OR}^{q3}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{r3}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{s3}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{t3}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u3})\text{R}^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 ;

W^9 là hydro, halogen, $-\text{R}^{a3}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c3})\text{R}^{d3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e3}$, $-\text{N}(\text{R}^{f3})\text{R}^{g3}$, $-\text{N}(\text{R}^{h3})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i3}$, $-\text{N}(\text{R}^{j3})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k3}$, $-\text{N}(\text{R}^{l3})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m3})\text{R}^{n3}$, $-\text{N}(\text{R}^{o3})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p3}$, $-\text{OR}^{q3}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{r3}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{s3}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{t3}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u3})\text{R}^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 ;

mỗi R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{e3} , R^{f3} , R^{h3} , R^{i3} , R^{j3} , R^{l3} , R^{m3} , R^{n3} , R^{o3} , R^{q3} , R^{r3} , R^{t3} , R^{u3} và R^{v3} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^{c3} và R^{d3} , R^{f3} và R^{g3} , R^{m3} và R^{n3} và/hoặc R^{u3} và R^{v3} liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^2 ;

mỗi R^{g3} , R^{k3} , R^{p3} , R^{q3} và R^{s3} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ;

R^{q3x} là C_{2-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ;

mỗi G^1 và G^2 độc lập là halogen, $-R^{a4}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c4})\text{R}^{d4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e4}$, $-\text{N}(\text{R}^{f4})\text{R}^{g4}$, $-\text{N}(\text{R}^{h4})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i4}$, $-\text{N}(\text{R}^{j4})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k4}$, $-\text{N}(\text{R}^{l4})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m4})\text{R}^{n4}$, $-\text{N}(\text{R}^{o4})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p4}$, $-\text{OR}^{q4}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{r4}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{s4}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{t4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u4})\text{R}^{v4}$, hoặc $=\text{O}$;

G^3 là halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c4})\text{R}^{d4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e4}$, $-\text{N}(\text{R}^{f4})\text{R}^{g4}$, $-\text{N}(\text{R}^{h4})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i4}$, $-\text{N}(\text{R}^{j4})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k4}$, $-\text{N}(\text{R}^{l4})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m4})\text{R}^{n4}$, $-\text{N}(\text{R}^{o4})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p4}$, $-\text{OR}^{q4}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{r4}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{s4}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{t4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u4})\text{R}^{v4}$, hoặc $=\text{O}$;

mỗi R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{f4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} , R^{q4} , R^{r4} , R^{t4} , R^{u4} và R^{v4} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-F$; hoặc

đôi R^{c4} và R^{d4} , R^{f4} và R^{g4} , R^{m4} và R^{n4} và/hoặc R^{u4} và R^{v4} bất kỳ liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng 3 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-F$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, hoặc $=\text{O}$;

mỗi R^{g4} , R^{k4} , R^{p4} và R^{s4} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-F$;

mỗi m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

với điều kiện là công thức I không phải là

6-(3-pyridinyl)- N^4 -[[4-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl]metyl]-2,4-pyrimidinđiamin,

6-(3-pyridinyl)-*N*⁴-[[5-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-pyridinyl]metyl]-2,4-pyrimidindiamin,

6-(3-pyridinyl)-*N*⁴-[[5-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-pyrimidinyl]metyl]-2,4-pyrimidindiamin hoặc

*N*⁴-[2-(1-aziridinyl)etyl]-5-flo-6-phenyl-2,4-pyrimidindiamin,

hoặc muối được dụng của chúng;

các hợp chất này có thể được đề cập đến trong bản mô tả là "hợp chất theo sáng chế".

Muối được dụng bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ. Muối này có thể được tạo thành bằng cách thông thường, ví dụ bằng phản ứng của dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của hợp chất có công thức I với một hoặc nhiều dạng tương đương của axit hoặc bazơ thích hợp, tùy ý trong dung môi, hoặc trong môi trường trong đó muối không tan, sau đó loại bỏ dung môi này, hoặc môi trường này, sử dụng kỹ thuật chuẩn (ví dụ, trong chân không, bằng cách sấy đông khô hoặc bằng cách lọc). Muối cũng có thể được điều chế bằng cách trao đổi ion đôi của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối với một ion đối khác, ví dụ sử dụng nhựa trao đổi ion thích hợp. Để tránh nghi ngờ, solvat cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa liên kết đôi và do đó có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân hình học *E* (*entgegen*) và *Z* (*zusammen*) cho mỗi liên kết đôi riêng lẻ. Tất cả các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể thể hiện dạng hổ biến (tautome). Tất cả các dạng tautome và hỗn hợp của chúng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối và do đó có thể thể hiện dạng đồng phân quang học và/hoặc không đối quang. Chất đồng phân không đối quang có thể được tách sử dụng kỹ thuật thông thường, ví dụ sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Nhiều chất đồng phân lập thể khác nhau có thể được tách bằng cách tách riêng hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp khác của hợp chất sử dụng kỹ thuật thông thường, ví dụ kết tinh phân đoạn hoặc HPLC. Theo cách khác, chất đồng phân quang học mong muốn có thể được tạo ra bằng phản ứng của vật liệu ban đầu có

hoạt tính quang học thích hợp dưới các điều kiện sẽ không gây ra hiện tượng raxemic hoặc epime hóa (nghĩa là phương pháp ‘bể bất đối’), bằng phản ứng của vật liệu ban đầu thích hợp có ‘phụ trợ bất đối’ có thể được loại bỏ sau đó ở giai đoạn phù hợp, bằng cách tạo dẫn xuất (nghĩa là hòa tan, bao gồm hòa tan động lực), ví dụ với axit bất đối đồng nhất, sau đó tách các dẫn xuất đồng phân không đối quang bằng cách thông thường chẳng hạn như sắc ký, hoặc bằng phản ứng với chất bất đối thích hợp hoặc chất xúc tác bất đối dưới các điều kiện đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Tất cả chất đồng phân lập thể và hỗn hợp của chúng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có chỉ định cụ thể, nhóm C_{1-q} alkyl (trong đó q là giới hạn trên của khoảng) được xác định ở đây có thể là mạch thẳng hoặc, khi có đủ số nguyên tử cacbon (nghĩa là tối thiểu hai hoặc ba, khi thích hợp), là mạch nhánh, và/hoặc vòng (tạo thành nhóm C_{3-q} -xycloalkyl). Khi có đủ số nguyên tử cacbon (nghĩa là tối thiểu là bốn), nhóm này có thể ở dạng vòng một phần. Nhóm alkyl này cũng có thể là no hoặc khi có đủ số nguyên tử cacbon (nghĩa là tối thiểu là hai), là không no (tạo thành, ví dụ, nhóm C_{2-q} alkenyl hoặc C_{2-q} alkynyl).

Trừ khi có chỉ định khác, nhóm C_{1-q} alkylen (trong đó q là giới hạn trên của khoảng) được xác định ở đây có thể (theo cách tương tự về định nghĩa C_{1-q} alkyl) là mạch thẳng hoặc, khi có số (nghĩa là tối thiểu là hai hoặc ba, khi thích hợp) nguyên tử cacbon đủ, là mạch nhánh, và/hoặc vòng (cũng tạo thành nhóm C_{3-q} -xycloalkylen). Khi có đủ số (nghĩa là tối thiểu là bốn) nguyên tử cacbon, nhóm này cũng có thể là vòng một phần. Nhóm alkylen này cũng có thể là no hoặc khi có đủ số (nghĩa là tối thiểu hai) nguyên tử cacbon, là không no (tạo thành, ví dụ, nhóm C_{2-q} alkenylen hoặc C_{2-q} alkynylen). Nhóm alkylen cụ thể có thể được nói đến bao gồm nhóm là mạch thẳng và no.

Thuật ngữ “halo”, khi được sử dụng ở đây, bao gồm flo, clo, brom và iodo (ví dụ, flo và clo).

Nhóm heteroxycloalkyl có thể được nói đến bao gồm nhóm heteroxycloalkyl vòng đơn và vòng đôi không thơm (các nhóm này có thể được tạo thêm cầu) trong đó ít nhất một (ví dụ, một đến bốn) nguyên tử trong hệ vòng không phải là cacbon (nghĩa là, nguyên tử khác loại), và trong đó tổng số nguyên tử trong hệ vòng là từ ba đến mười hai (ví dụ từ năm đến mười và, tốt nhất nếu là từ ba đến tám, ví dụ nhóm heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh). Hơn nữa, nhóm heteroxycloalkyl có thể là no hoặc không no chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc ba, tạo thành ví dụ C_{2-q} (ví dụ C_{4-q}) heteroxycloalkenyl (trong đó q là giới hạn trên của khoảng) hoặc nhóm C_{7-q} heteroxycloalkynyl. Nhóm C_{2-q} heteroxycloalkyl có thể được nói đến bao gồm 7-azabixyclo-[2.2.1]heptanyl, 6-azabixyclo[3.1.1]heptanyl, 6-azabixyclo[3.2.1]-octanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, aziridiny, azetidiny, dihydropyranyl, dihydropyridyl, dihydropyrollyl (bao gồm 2,5-dihydropyrollyl), dioxolanyl (bao gồm 1,3-dioxolanyl), dioxanyl (bao gồm 1,3-dioxanyl và 1,4-dioxanyl), dithianyl (bao gồm 1,4-dithianyl), dithiolanyl (bao gồm 1,3-dithiolanyl), imidazolidiny, imidazolinyl, morpholinyl, 7-oxabixyclo[2.2.1]heptanyl, 6-oxabixyclo[3.2.1]-octanyl, oxetanyl, oxiranyl, piperaziny, piperidiny, pyranly, pyrazolidiny, pyrrolidinonyl, pyrrolidiny, pyrroliny, quinuclidiny, sulfolanyl, 3-sulfolenyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyridyl (chẳng hạn như 1,2,3,4-tetrahydropyridyl và 1,2,3,6-tetrahydropyridyl), thietanyl, thiiranyl, thiolanyl, thiomorpholinyl, trithianyl (bao gồm 1,3,5-trithianyl), tropanyl và tương tự. Các phần tử thể trên nhóm heteroxycloalkyl có thể, khi thích hợp, nằm trên nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm nguyên tử khác loại. Hơn nữa, trong trường hợp trong đó phần tử thể là hợp chất vòng khác, hợp chất vòng khác này có thể được gắn vào thông qua nguyên tử đơn trên nhóm heteroxycloalkyl, tạo thành hợp chất được gọi là “spiro”. Điền gắn của nhóm heteroxycloalkyl có thể là thông qua nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm (khi thích hợp) nguyên tử khác loại (chẳng hạn như nguyên tử nitơ), hoặc nguyên tử trên vòng carboxylic ngưng tụ có thể là một phần của hệ vòng. Nhóm heteroxycloalkyl cũng có thể là dạng được oxy hóa *N* hoặc *S*. Ở mỗi lần xuất hiện khi được nói đến ở đây, nhóm heteroxycloalkyl tốt hơn nếu là nhóm heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh (ví dụ nhóm heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh).

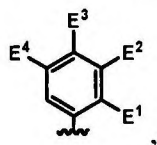
Thuật ngữ “aryl”, khi được sử dụng ở đây, bao gồm nhóm thơm C_{6-14} (ví dụ C_6-10). Nhóm này cũng có thể là một vòng hoặc hai vòng và khi là hai vòng, là thơm toàn bộ hoặc một phần. Nhóm C_{6-10} aryl có thể được nói đến bao gồm phenyl, naphtyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, indanyl, và tương tự (ví dụ phenyl, naphtyl và tương tự). Để tránh sự nghi ngờ, điểm gắn phân tử thế trên nhóm aryl có thể là qua nguyên tử cacbon bất kỳ của hệ vòng.

Thuật ngữ “heteroaryl” (hoặc thơm khác loại), khi được sử dụng ở đây, bao gồm nhóm thơm khác loại 5 đến 10 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ và/hoặc lưu huỳnh. Nhóm heteroaryl này có thể chứa một hoặc hai vòng trong đó ít nhất một vòng là thơm. Phần tử thế trên nhóm heteroaryl/thơm khác loại có thể, khi thích hợp, nằm trên nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm nguyên tử khác loại. Điểm gắn của nhóm heteroaryl/thơm khác loại có thể là qua nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm (khi thích hợp) nguyên tử khác loại. Nhóm heteroaryl/thơm khác loại hai vòng có thể chứa vòng benzen ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng dị vòng thơm hoặc không thơm khác, trong trường hợp này, điểm gắn của nhóm heteroaryl/thơm khác loại đa vòng là thông qua vòng bất kỳ bao gồm vòng benzen hoặc vòng heteroaryl/thơm khác loại hoặc heteroxycloalkyl. Ví dụ về nhóm heteroaryl/thơm khác loại có thể được nói đến ở trên bao gồm pyridinyl, pyrrolyl, furanyl, thiophenyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, imidazopyrimidinyl, pyrimidinyl, indolyl, azaindolyl, pyrazinyl, indazolyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl và benzotriazolyl. Oxit của nhóm heteroaryl/thơm khác loại cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế (ví dụ *N*-oxit). Như được nói đến ở trên, heteroaryl bao gồm nhóm đa vòng (ví dụ hai vòng) trong đó một vòng là thơm (và vòng khác có thể thơm hoặc không thơm). Do đó, nhóm heteroaryl khác có thể được nói đến bao gồm ví dụ benzo[1,3]dioxolyl, benzo[1,4]dioxinyl, indolinyl, 5*H*,6*H*,7*H*-pyrolo[1,2-*b*]pyrimidinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl và tương tự.

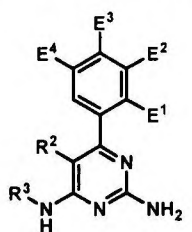
Nguyên tử khác loại có thể được nói đến bao gồm phospho, silic, bo và, tốt hơn là, oxy, nitơ và lưu huỳnh.

Để tránh nghi ngờ, trong trường hợp trong đó việc xác định hai hoặc nhiều phần tử thế trên hợp chất theo sáng chế có thể giống nhau, sự đồng nhất thực sự của phần tử thế tương ứng là không phụ thuộc nhau theo cách bất kỳ.

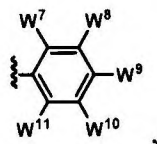
Để tránh nghi ngờ, khi R^1 được xác định là



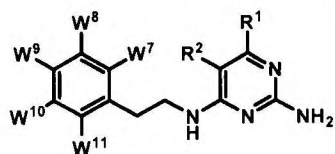
nó được nối với phần còn lại của công thức I bằng liên kết bị gián đoạn bởi đường lượn sóng, và công thức I do đó có thể được biểu diễn bởi



Cũng như vậy, khi R^3 là $-C_{1-12}$ alkyl được thế bằng Z^1 , và Z^1 được biểu diễn bởi



thì, nếu ví dụ R^3 là C_2 alkyl, công thức I có thể được biểu diễn bởi



Sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế giống hệt với hợp chất được nói đến ở đây, nhưng với thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên (hoặc nguyên tử được tìm thấy nhiều nhất trong tự nhiên). Tất cả các đồng vị của nguyên tử hoặc nguyên tố cụ thể như được xác định ở đây đã được dự tính trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế. Do đó, hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đơteri hóa, nghĩa là trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay bằng đồng vị đơteri của hydro.

Tất cả các dấu hiệu riêng lẻ (ví dụ dấu hiệu được ưu tiên) được nói đến ở đây có thể được lấy ở dạng tách hoặc dạng kết hợp với đặc điểm khác bất kỳ (bao gồm các dấu hiệu ưu tiên) được nói đến ở đây (do đó, dấu hiệu được ưu tiên có thể được dùng ở dạng kết hợp với dấu hiệu ưu tiên khác, hoặc độc lập với chúng).

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực sẽ biết rằng hợp chất theo sáng chế mà là đối tượng của sáng chế sẽ bao gồm các hợp chất ổn định. Tức là, hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất mà đủ bền vững để tồn tại qua quá trình tách, ví dụ từ hỗn hợp phản ứng đến độ tinh sạch hữu dụng.

Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm những hợp chất trong đó:

R^2 là hydro hoặc $-C_{1-12}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 ; và

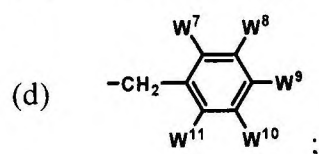
R^3 là $-C_{1-12}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^2 .

Ví dụ, hợp chất có công thức I có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^2 là metyl, hoặc tốt hơn nếu là, hydro và R^3 là:

(a) $-C_{1-12}$ alkyl (ví dụ $-C_{1-6}$ alkyl) tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^1 ; hoặc

(b) $-C_{2-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^1 hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^2 ; hoặc

(c) $-C_{1-2}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-F$; hoặc



(e) $-C_{1-12}$ alkyl (ví dụ $-C_{1-6}$ alkyl) được thế bằng heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy và/hoặc một nguyên tử lưu huỳnh và heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

(f) $-C_{3-6}$ alkyl hoặc heteroxycloalkyl được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl,

cyclopropyletyl, xyclobutyletyl, xyclopropylpropyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny hoặc morpholiny trong đó $C_{3-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^1 và heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^2 .

Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

R^2 và R^3 liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, vòng không thơm 5 đến 8 cạnh, trong đó liên kết được tạo thành bởi R^2 và R^3 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 hoặc $-C_{1-9}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 .

Ví dụ, hợp chất có công thức I có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^2 và R^3 liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, vòng không thơm 5 đến 6 cạnh, trong đó vòng không thơm là:

- (a) không được thế; hoặc
- (b) được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 ; hoặc
- (c) được thế bằng $-C_{1-9}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 ; hoặc
- (d) được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 và được thế bằng $-C_{1-9}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 .

Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

E^1 là Y^{1a} hoặc $-C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 và ít nhất một trong số E^2 , E^3 và E^4 là Y^{1b} hoặc $-C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 .

Hợp chất có công thức I được ưu tiên có thể được nói đến bao gồm những hợp chất trong đó:

E^1 là Y^{1a} hoặc $-C_{1-3}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 và ít nhất một trong số E^2 và E^4 là Y^{1b} , $-C_{1-3}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 .

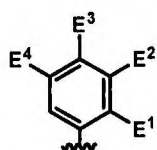
Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 là heteroaryl.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó R^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó R^1 là benzofuranyl, benzothiophenyl, dihydrobenzofuranyl, indazolyl, indolyl, isoquinolinyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrrolyl và quinolinyl.

Hợp chất có công thức I cụ thể được ưu tiên trong đó R^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó R^1 là benzofuran-3-yl, benzothiophen-3-yl, dihydrobenzofuran-7-yl, indol-3-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, isoquinolin-4-yl, isoxazol-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrrol-2-yl và quinolin-5-yl.

Ví dụ, hợp chất có công thức I có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 là indolyl, ví dụ indol-3-yl, indol-4-yl hoặc indol-5-yl, trong đó indolyl tùy ý được thế trên nitơ bằng $-S(O)_2Ar^x$, trong đó Ar^x là aryl hoặc heteroaryl, phenyl tùy ý được thế được ưu tiên, ví dụ không được thế phenyl hoặc phenyl được thế ở vị trí 4 bằng $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ hoặc $-CF_3$.

Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 được biểu diễn bởi



trong đó:

E^2 , E^3 và E^4 là hydro và

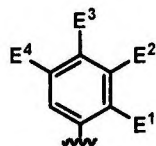
E^1 là hydro, hoặc tốt hơn nữa nếu là $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, CN hoặc $-OCH_3$; hoặc E^1 , E^3 và E^4 là hydro và

E^2 là $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH=CHC(O)OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CN$, $-CH_2N(H)C(O)CH=CH_2$, $-CH_2OH$, $-C(O)N(H)(4\text{-methylphenyl})$, $-N(H)C(O)CH_3$, $-N(H)C(O)CH=CH_2$, $-N(H)C(O)CH=CHCH_2NMe_2$, $-N(H)C(O)CH=CHPh$, $-N(H)C(O)C\equiv CH$, $-N(H)C(O)(2\text{-hydroxyphenyl})$, $-N(H)C(O)(6\text{-hydroxypyrid-2-yl})$, $-N(H)C(O)(5\text{-chloro-2-hydroxyphenyl})$, $-N(H)C(O)CH_2CH_2C(O)(1\text{-pyrrolidinyl})$, $-N(H)C(O)CH_2(OH)$, $-N(H)C(O)CH(OH)Ph$, $-N(H)C(O)C(O)CH_3$, $-N(H)C(O)C(O)Ph$, $-N(H)S(O)_2CH=CH_2$, hoặc $-OCH_3$; hoặc

E^1 , E^2 và E^4 là hydro và

E^3 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH=CHC(O)OH, -CH=CHC(O)OCH₃, -CH₂NH₂, , -CN, -CH₂N(H)C(O)CH=CH₂, -CH₂OH, -C(O)H, C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂(2-furanyl), -C(O)(4-morpholinyl), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)CH=CH₂, -N(H)S(O)₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCF₃, -S(O)₂CH₃, hoặc -S(O)₂(4-morpholinyl).

Hợp chất có công thức I cụ thể khác có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 được biểu diễn bởi



trong đó:

E^3 và E^4 là hydro; và

E^1 là -F và E^2 là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -Cl và E^2 là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -CH₃ và E^2 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN hoặc -N(H)C(O)CH=CH₂; hoặc

E^2 và E^4 là hydro; và

E^1 là -F và E^3 là -F hoặc phenyl; hoặc

E^1 là -Cl và E^3 là -F hoặc -Cl; hoặc

E^1 là -CH₃ và E^3 là -Cl hoặc -OCH₂phenyl; hoặc

E^1 là -OCH₃ và E^3 là -F; hoặc

E^2 và E^3 là hydro; và

E^1 là -F và E^4 là -Cl, -CH₃ hoặc -CN; hoặc

E^1 là -Cl và E^4 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 là -CH₃ và E^4 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN, -N(H)C(O)CH=CH₂ hoặc -S(O)₂(4-morpholinyl); hoặc

E^1 là -CF₃ và E^4 là -F hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -CN và E^4 là -Cl; hoặc

E^1 là -OCH₃ và E^4 là -F, -Cl, Br, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CN hoặc -OCH₃;

hoặc

E^1 và E^4 là hydro; và

E^2 là -F và E^3 là -F, -Cl, -OH hoặc -OCH₃; hoặc

E^2 là -Cl và E^3 là -F hoặc -C(O)(4-morpholinyl); hoặc

E^2 là -CH₃ và E^3 là -F hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 là -OCH₃ và E^3 là -OH; hoặc

E^1 là -CH₂OCH₃ và E^3 là (piperidin-4-yl)metoxy hoặc ((1-*tert*butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)metoxy; hoặc

E^1 và E^3 là hydro; và

E^2 và E^4 là -F; hoặc

E^2 và E^4 là -CF₃; hoặc

E^4 là hydro; và

E^1 , E^2 và E^3 là -F; hoặc

E^1 và E^2 là -Cl và E^3 là -Cl, -OH hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 và E^2 là -CH₃ và E^3 là -F hoặc -OCH₃; hoặc

E^2 và E^3 là -Cl và E^1 là -CH₃; hoặc

E^2 là hydro; và

E^1 , E^3 và E^4 là -F; hoặc

E^3 và E^4 là -Cl và E^1 là -CH₃; hoặc

E^1 và E^4 là -Cl và E^1 là -OCH₃; hoặc

E^1 và E^4 là -CH₃ và E^3 là -F, -CH₃ hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 là -F, E^3 là -CH₃ và E^4 là -Cl; hoặc

E^1 là -Cl, E^3 là -F và E^4 là -CH₃; hoặc

E^1 là -Cl, E^3 là -CH₃ và E^4 là -F; hoặc

E^1 và E^4 là -CH₃ và E^3 là -F; hoặc

E^1 là -CH₃, E^4 là -Cl và E^3 là -CF₃ hoặc -OCH₃; hoặc

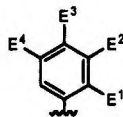
E^1 là hydro; và

E^2 và E^4 là -CH₃ và E^3 là -OH; hoặc

E^3 là hydro; và

E^1 và E^2 là $-Cl$ và E^4 là $-CH_3$.

Hợp chất có công thức I cụ thể được ưu tiên có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 được biểu diễn bởi



trong đó:

E^1 , E^3 và E^4 là hydro và

E^2 là $-CH=CHC(O)OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(H)C(O)CH=CH_2$, $-CH_2OH$, $-N(H)C(O)CH=CH_2$, $-N(H)C(O)CH=CHCH_2NMe_2$, $-N(H)C(O)CH=CHPh$, $-N(H)C(O)C\equiv CH$, $-N(H)C(O)CH_2(OH)$, $-N(H)C(O)CH(OH)Ph$, $-N(H)C(O)C(O)CH_3$, $-N(H)C(O)C(O)Ph$ hoặc $-N(H)S(O)_2CH=CH_2$; hoặc

E^1 , E^2 và E^4 là hydro và

E^3 là $-CH=CH_2$, $-CH=CHC(O)OH$, $-CH=CHC(O)OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(H)C(O)CH=CH_2$, $-CH_2OH$, $-C(O)H$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-N(H)C(O)CH=CH_2$; hoặc

E^3 và E^4 là hydro; và

E^1 là $-F$ và E^2 là $-F$, $-Cl$, hoặc $-CF_3$; hoặc

E^1 là $-Cl$ và E^2 là $-Cl$, $-CH_3$ hoặc $-CF_3$; hoặc

E^1 là $-CH_3$ và E^2 là $-Cl$, $-CH_3$, $-CN$ hoặc $-N(H)C(O)CH=CH_2$; hoặc

E^2 và E^4 là hydro; và

E^1 và E^3 là $-F$; hoặc

E^1 là $-Cl$ và E^3 là $-F$ hoặc $-Cl$; hoặc

E^1 là $-CH_3$ và E^3 là $-Cl$; hoặc

E^2 và E^3 là hydro; và

E^1 là $-F$ và E^4 là $-Cl$, $-CH_3$ hoặc $-CN$; hoặc

E^1 là $-Cl$ và E^4 là $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ hoặc $-CF_3$; hoặc

E^1 là $-\text{CH}_3$ và E^4 là, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ hoặc $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$; hoặc

E^1 là $-\text{CF}_3$ và E^4 là $-\text{F}$ hoặc $-\text{CF}_3$; hoặc

E^1 là $-\text{CN}$ và E^4 là $-\text{Cl}$; hoặc

E^4 là hydro; và

E^1 , E^2 và E^3 là $-\text{F}$; hoặc

E^1 và E^2 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{F}_3$; hoặc

E^2 và E^3 là $-\text{Cl}$ và E^1 là $-\text{CH}_3$; hoặc

E^2 là hydro; và

E^1 , E^3 và E^4 là $-\text{F}$; hoặc

E^3 và E^4 là $-\text{Cl}$ và E^1 là $-\text{CH}_3$; hoặc

E^1 và E^4 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{F}$ hoặc $-\text{CH}_3$; hoặc

E^1 là $-\text{F}$, E^3 là $-\text{CH}_3$ và E^4 là $-\text{Cl}$; hoặc

E^1 là $-\text{Cl}$, E^3 là $-\text{F}$ và E^4 là $-\text{CH}_3$; hoặc

E^1 là $-\text{Cl}$, E^3 là $-\text{CH}_3$ và E^4 là $-\text{F}$; hoặc

E^1 và E^4 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{F}$; hoặc

E^1 là $-\text{CH}_3$, E^3 là $-\text{CF}_3$ và E^4 là $-\text{Cl}$; hoặc

E^1 là hydro; và

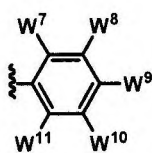
E^2 và E^4 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{OH}$; hoặc

E^3 là hydro; và

E^1 và E^2 là $-\text{Cl}$ và E^4 là $-\text{CH}_3$.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

(a) Z^1 không có mặt hoặc được chọn từ $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c2})\text{R}^{d2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e2}$, $-\text{N}(\text{R}^{f2})\text{R}^{g2}$, $-\text{N}(\text{R}^{h2})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i2}$, $-\text{N}(\text{R}^{j2})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k2}$, $-\text{N}(\text{R}^{l2})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m2})\text{R}^{n2}$, $-\text{N}(\text{R}^{o2})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p2}$, $-\text{OR}^{q2}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{l2}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u2})\text{R}^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ W^5 , aryl được biểu diễn bởi



, hoặc

heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy và/hoặc một nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ; hoặc

(b) Z^2 không có mặt hoặc được chọn từ $-F$, $-R^{a2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{i2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I được ưu tiên khác có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

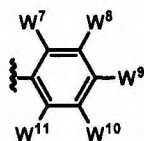
(a) Z^3 không có mặt hoặc được chọn từ $-F$, $-R^{a2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{i2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ; và/hoặc

(b) Z^4 không có mặt hoặc được chọn từ $-F$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{i2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I đặc biệt được ưu tiên có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó Z^1 là $-F$, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)-(4\text{-morpholinyl})$, $-C(O)OEt$, $-N(H)C(O)Me$, $-N(H)C(O)R^{i2}$, $-N(H)C(O)CH_2NMe_2$, $-N(H)C(O)OCMe_3$, $-N(H)C(O)OCH_2Ph$, $-N(Me)C(O)OCMe_3$, $-N(H)C(O)N(H)Me$, $-N(H)C(O)N(H)CHMe_2$, $-N(H)S(O)_2Me$, $-OMe$, $-OCF_3$ và $-OEt$.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó Z^1 là heteroxycloalkyl có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là dihydropyridinyl, imidazoliny, morpholiny, oxany, piperaziny, piperidinyl, pyrrolidinyl và quinuclidiny, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ W^5 .

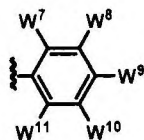
Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó Z^1 là



có thể được nói đến là hợp chất trong đó mỗi W^7 , W^{10} và W^{11} độc lập là hydro, halogen, $-R^{a3}$ hoặc $-CN$; và

một trong số W^8 và W^9 là hydro, halogen, $-R^{a3}$ hoặc $-CN$ và nhóm còn lại là halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3x}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G^2 .

Hợp chất có công thức I cụ thể được ưu tiên trong đó Z^1 là



có thể được nói đến là hợp chất trong đó mỗi W^7 , W^{10} và W^{11} độc lập là $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, hoặc tốt hơn nếu là hydro; và

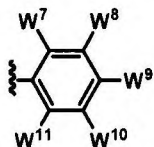
một trong số W^8 và W^9 (tốt hơn nếu là W^8) là $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, hoặc tốt hơn nữa nếu là hydro, và nhóm còn lại (tốt hơn nếu W^9) là halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3x}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần

tử thể được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G^2 .

Ví dụ, hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

- (a) W^8, W^9, W^{10} và W^{11} là hydro và W^7 là $-Cl$ hoặc $-S(O)_2CH_3$; hoặc
- (b) W^7, W^9, W^{10} và W^{11} là hydro và W^8 là $-F, -Br, -CN, -N(H)C(O)CH_3, -OCH_3$ hoặc $-S(O)_2CH_3$; hoặc
- (c) W^7, W^{10} và W^{11} là hydro và:
 - (i) W^8 và W^9 là $-F$ hoặc $-Cl$; hoặc
 - (ii) W^8 là $-F$ và W^9 là $-CH_3$.

Hợp chất có công thức I cụ thể được ưu tiên trong đó Z^1 là



có thể được nói đến là hợp chất trong đó W^7, W^8, W^{10} và W^{11} là hydro và W^9 là halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3x}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G^2 .

Ví dụ, hợp chất có công thức I đặc biệt được ưu tiên hơn có thể được nói đến là hợp chất trong đó W^7, W^8, W^{10} và W^{11} là hydro và W^9 là $-F, -Cl, -CH_3, \text{cyclopropyl}, -CF_3, -CN, -NH_2, -N(CH_3)_2, -N(H)C(O)CH_3, -N(H)C(O)OC(CH_3)_3, -SO_2CH_3, -SO_2NH_2, -S(O)_2N(CH_3)_2, -S(O)_2\text{-4-morpholinyl}, 4\text{-methylpiperazin-1-yl}, 4\text{-methylpiperidin-1-ylmethyl}$ và $1,2,3\text{-thiadiazol-4-yl}$.

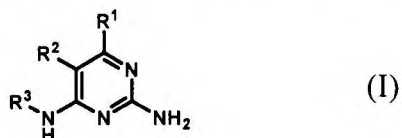
Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó Z^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là benzimidazolyl, benzodioxinyl, benzoxazolyl, furanyl,

imidazolyl, imidazopyridinyl, indolyl, isoquinolinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrolopyridinyl, quinolinyl, thiazolyl, thiophenyl và triazolyl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I cụ thể được ưu tiên trong đó Z^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là benzimidazol-2-yl, 1,4-benzodioxin-2-yl, benzoxazol-2-yl, furan-2-yl, imidazol-1-yl, imidazol-4-yl, imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl, indol-3-yl, indol-5-yl, isoquinolin-4-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2-oxazol-4-yl, pyrazin-3-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 5*H*,6*H*,7*H*-pyrolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl, thiazol-5-yl, thiophen-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl và 1,2,4-triazol-3-yl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I đặc biệt được ưu tiên hơn có thể được nói đến là hợp chất trong đó W^6 là -F, -Cl, -Br, -CH₃, xyclopropyl, -CF₃, -CN, -NH₂, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂ và -SO₂N(CH₃)₂.

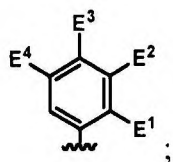
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I,



trong đó:

R^1 là:

indanyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl hoặc heteroaryl, heteroaryl được nối với pyrimidin có công thức I qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, indanyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl và vòng heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Y^1 , -C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 và heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^3 ; hoặc aryl được biểu diễn bởi



E^1, E^2, E^3 và E^4 là hydro, $Y^1, -C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^3 , nhưng trong đó ít nhất một trong số E^1, E^2, E^3 và E^4 không phải là hydro;

R^2 là hydro, halogen hoặc $-C_{1-12}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 ;

R^3 là $-C_{1-12}alkyl$ được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^2 ; hoặc

R^2 và R^3 liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, vòng không thơm 5 đến 8 cạnh, trong đó liên kết được tạo thành bởi R^2 và R^3 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 hoặc $-C_{1-9}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 ;

mỗi Y^1 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)R^c$, $-C(O)OR^d$, $-N(R^e)R^f$, $-N(R^g)C(O)R^h$, $-N(R^i)C(O)OR^j$, $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$, $-NO_2$, $-N(R^n)S(O)_2R^o$, $-OR^p$, $-OC(O)R^q$, $-OS(O)_2R^r$, $-S(O)_mR^s$, $-S(O)_2N(R^t)R^u$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

mỗi $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^g, R^h, R^i, R^k, R^l, R^m, R^n, R^p, R^q, R^s, R^t$ và R^u độc lập là hydro, $-C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^b và R^c , R^e và R^f , R^i và R^m và/hoặc R^t và R^u liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , $C_{1-3}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , và $=O$;

mỗi R^f, R^j, R^o và R^r độc lập là $-C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế

được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

mỗi Y^2 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b1}$, $-C(O)N(R^{c1})R^{d1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-N(R^{f1})R^{g1}$, $-N(R^{h1})C(O)R^{i1}$, $-N(R^{j1})C(O)OR^{k1}$, $-N(R^{l1})C(O)N(R^{m1})R^{n1}$, $-N(R^{o1})S(O)_2R^{p1}$, $-OR^{q1}$, $-OC(O)R^{r1}$, $-OS(O)_2R^{s1}$, $-S(O)_mR^{t1}$, $-S(O)_2N(R^{u1})R^{v1}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 ;

mỗi Y^3 độc lập là halogen, $-R^{a1}$, $-CN$, $-C(O)R^{b1}$, $-C(O)N(R^{c1})R^{d1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-N(R^{f1})R^{g1}$, $-N(R^{h1})C(O)R^{i1}$, $-N(R^{j1})C(O)OR^{k1}$, $-N(R^{l1})C(O)N(R^{m1})R^{n1}$, $-N(R^{o1})S(O)_2R^{p1}$, $-OR^{q1}$, $-OC(O)R^{r1}$, $-OS(O)_2R^{s1}$, $-S(O)_mR^{t1}$, $-S(O)_2N(R^{u1})R^{v1}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , hoặc $=O$;

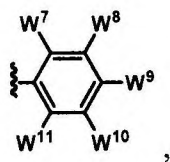
mỗi R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{f1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{j1} , R^{l1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} , R^{q1} , R^{r1} , R^{t1} , R^{u1} và R^{v1} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^{c1} và R^{d1} , R^{f1} và R^{g1} , R^{m1} và R^{n1} và/hoặc R^{u1} và R^{v1} liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , và $=O$;

mỗi R^{g1} , R^{k1} , R^{p1} và R^{s1} độc lập là $-C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn

từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

mỗi Z^1 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-OC(O)R^{r2}$, $-OS(O)_2R^{s2}$, $-S(O)_mR^{t2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl được biểu diễn bởi



heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy và/hoặc một nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ;

mỗi Z^2 và Z^3 độc lập là halogen, $-R^{a2}$, $-CN$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-OC(O)R^{r2}$, $-OS(O)_2R^{s2}$, $-S(O)_mR^{t2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ;

mỗi Z^4 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-OC(O)R^{r2}$, $-OS(O)_2R^{s2}$, $-S(O)_mR^{t2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc $=O$;

mỗi R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{e2} , R^{f2} , R^{h2} , R^{i2} , R^{j2} , R^{l2} , R^{m2} , R^{n2} , R^{o2} , R^{r2} , R^{t2} , R^{u2} và R^{v2} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^4 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ; hoặc

đôi bất kỳ R^{c2} và R^{d2} , R^{f2} và R^{g2} , R^{m2} và R^{n2} và/hoặc R^{u2} và R^{v2} liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , $C_{1-3}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^4 , và $=O$;

mỗi R^{g2} , R^{k2} , R^{p2} , R^{q2} và R^{s2} độc lập là $-C_{1-6} alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^4 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ;

mỗi W^1 và W^4 độc lập là halogen, $-CN$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc $=O$;

mỗi W^2 , W^3 , W^5 và W^6 độc lập là halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , heteroaryl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc $=O$);

W^7 và W^{11} là hydro;

mỗi W^8 và W^{10} độc lập là hydro, halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế

được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 ;

W^9 là halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3x}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 ;

mỗi R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{e3} , R^{f3} , R^{h3} , R^{i3} , R^{j3} , R^{l3} , R^{m3} , R^{n3} , R^{o3} , R^{q3} , R^{r3} , R^{t3} , R^{u3} và R^{v3} độc lập là hydro hoặc $-C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^{c3} và R^{d3} , R^{f3} và R^{g3} , R^{m3} và R^{n3} và/hoặc R^{u3} và R^{v3} liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^2 ;

mỗi R^{g3} , R^{k3} , R^{p3} , R^{q3} và R^{s3} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ;

R^{q3x} là C_{2-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ;

mỗi G^1 và G^2 độc lập là halogen, $-R^{a4}$, $-CN$, $-C(O)R^{b4}$, $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-N(R^{f4})R^{g4}$, $-N(R^{h4})C(O)R^{i4}$, $-N(R^{j4})C(O)OR^{k4}$, $-N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}$, $-N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}$, $-OR^{q4}$, $-OC(O)R^{r4}$, $-OS(O)_2R^{s4}$, $-S(O)_mR^{t4}$, $-S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$, hoặc $=O$;

G^3 là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b4}$, $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-N(R^{f4})R^{g4}$, $-N(R^{h4})C(O)R^{i4}$, $-N(R^{j4})C(O)OR^{k4}$, $-N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}$, $-N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}$, $-OR^{q4}$, $-OC(O)R^{r4}$, $-OS(O)_2R^{s4}$, $-S(O)_mR^{t4}$, $-S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$, hoặc $=O$;

mỗi R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{f4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} , R^{q4} , R^{r4} , R^{t4} , R^{u4} và R^{v4} độc lập là hydro hoặc $-C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-F$; hoặc

đôi bất kỳ R^{c4} và R^{d4} , R^{f4} và R^{g4} , R^{m4} và R^{n4} và/hoặc R^{u4} và R^{v4} liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng 3 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, hoặc =O;

mỗi R^{g4} , R^{k4} , R^{p4} và R^{s4} độc lập là C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -F;

mỗi m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

với điều kiện là công thức I không phải là

6-(3-pyridinyl)- N^4 -[[4-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl]metyl]-2,4-pyrimidindiamin,

6-(3-pyridinyl)- N^4 -[[5-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-pyridinyl]metyl]-2,4-pyrimidindiamin,

6-(3-pyridinyl)- N^4 -[[5-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-pyrimidinyl]metyl]-2,4-pyrimidindiamin,

N^4 -[2-(diethylamino)etyl]-6-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-2,4-pyrimidindiamin,

N^4 -[3-(4-morpholinyl)propyl]-6-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-2,4-pyrimidindiamin, hoặc

N^4 -[2-(4-morpholinyl)etyl]-6-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-2,4-pyrimidindiamin;

hoặc muối được dụng của chúng;

hợp chất này có thể được nói đến ở đây là "hợp chất theo sáng chế".

Muối được dụng bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ. Muối này có thể được tạo thành bằng cách thông thường, ví dụ bằng phản ứng của dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của hợp chất có công thức I với một hoặc nhiều chất tương đương của bazơ hoặc axit thích hợp, tùy ý trong dung môi, hoặc trong môi trường trong đó muối không tan, sau đó loại bỏ dung môi này hoặc môi trường này, sử dụng kỹ thuật chuẩn (ví dụ trong chân không, bằng cách sấy đông khô hoặc lọc). Muối này có thể được điều chế bằng cách trao đổi ion đối của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối với một ion đối khác, ví dụ sử dụng nhựa trao đổi ion phù hợp. Để tránh nghi ngờ, solvat cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa liên kết đôi và do đó có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân hình học *E* (*entgegen*) và *Z* (*zusammen*) cho mỗi liên kết đôi riêng lẻ. Tất cả các chất đồng phân này và hỗn hợp của nó đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể thể hiện dạng hữ biến (tautome). Tất cả các dạng hữ biến đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối và do đó có thể thể hiện dạng đồng phân quang học và/hoặc đồng phân không đối quang. Chất đồng phân không đối quang có thể được tách sử dụng kỹ thuật thông thường, ví dụ sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân lập thể khác có thể được tách bằng cách tách riêng hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp khác của hợp chất sử dụng kỹ thuật thông thường, ví dụ kết tinh phân đoạn hoặc HPLC. Theo cách khác, chất đồng phân quang học mong muốn có thể được tạo ra bằng phản ứng của vật liệu ban đầu có hoạt tính quang học thích hợp dưới các điều kiện không gây ra hiện tượng raxemic hóa hoặc epime hóa (nghĩa là phương pháp 'bể bất đối'), bằng phản ứng của vật liệu ban đầu thích hợp có 'phụ trợ bất đối', sau đó có thể được loại bỏ ở giai đoạn thích hợp, bằng cách tạo dẫn xuất (nghĩa là hòa tan, bao gồm hòa tan động lực), ví dụ với axit bất đối đồng nhất, sau đó tách dẫn xuất đồng phân không đối quang bằng phương pháp thông thường chẳng hạn như sắc ký, hoặc bằng phản ứng với chất phản ứng bất đối thích hợp hoặc chất xúc tác bất đối tất cả dưới các điều kiện đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Tất cả chất đồng phân lập thể và hỗn hợp của chúng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có chỉ định cụ thể khác, nhóm C_{1-q} alkyl (trong đó q là giới hạn trên của khoảng) được xác định ở đây có thể là mạch thẳng hoặc, khi có số nguyên tử cacbon đủ (nghĩa là tối thiểu hai hoặc ba, khi thích hợp) là mạch nhánh, và/hoặc vòng (tạo thành nhóm C_{3-q} -xycloalkyl). Khi có số lượng nguyên tử cacbon đủ (nghĩa là tối thiểu là bốn), nhóm này có thể ở dạng vòng một phần. Nhóm alkyl này cũng có thể là no hoặc khi có số nguyên tử cacbon đủ (nghĩa là tối thiểu là hai), là không no (tạo thành, ví dụ, nhóm C_{2-q} alkenyl hoặc C_{2-q} alkynyl).

Trừ khi có chỉ định cụ thể khác, nhóm C_{1-q} alkylen (trong đó q là giới hạn trên của khoảng) được xác định ở đây có thể (theo cách tương tự về định nghĩa của C_{1-q} alkyl) là mạch thẳng hoặc, khi có số lượng nguyên tử cacbon đủ (nghĩa là tối thiểu là hai hoặc ba, khi thích hợp) là mạch nhánh, và/hoặc vòng (tạo thành nhóm C_{3-q} -xycloalkylen). Khi có số lượng nguyên tử cacbon đủ (nghĩa là tối thiểu là bốn), nhóm này cũng có thể ở dạng vòng một phần. Nhóm alkylen này cũng có thể là no hoặc, khi có đủ số lượng nguyên tử cacbon (nghĩa là tối thiểu là hai) là không no (tạo thành, ví dụ, C_{2-q} alkenylen hoặc nhóm C_{2-q} alkynylen). Nhóm alkylen cụ thể có thể được nói đến bao gồm nhóm mạch thẳng và no.

Thuật ngữ “halo”, khi được sử dụng ở đây, bao gồm flo, clo, brom và iodo (ví dụ, flo và clo).

Nhóm heteroxycloalkyl có thể được nói đến bao gồm nhóm heteroxycloalkyl vòng đơn và vòng đôi không thơm (nhóm này có thể được tạo cầu thêm) trong đó ít nhất một (ví dụ một đến bốn) nguyên tử trong hệ vòng không phải là cacbon (nghĩa là nguyên tử khác loại), và trong đó tổng số nguyên tử là từ ba đến mười hai (ví dụ từ năm đến mười và, tốt nhất là, từ ba đến tám, ví dụ nhóm heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh). Hơn nữa, nhóm heteroxycloalkyl này có thể là no hoặc không no chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc ba, tạo thành ví dụ C_{2-q} (ví dụ C_{4-q}) heteroxycloalkenyl (trong đó q là giới hạn trên của khoảng) hoặc nhóm C_{7-q} heteroxycloalkynyl. Nhóm C_{2-q} heteroxycloalkyl có thể được nói đến bao gồm 7-azabixyclo-[2.2.1]heptanyl, 6-azabixyclo[3.1.1]heptanyl, 6-azabixyclo[3.2.1]-octanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, aziridinyl, azetidiny, dihydropyranyl, dihydropyridyl, dihydropyrollyl (bao gồm 2,5-dihydropyrollyl), dioxolanyl (bao gồm 1,3-dioxolanyl), dioxanyl (bao gồm 1,3-dioxanyl và 1,4-dioxanyl), dithianyl (bao gồm 1,4-dithianyl), dithiolanyl (bao gồm 1,3-dithiolanyl), imidazolidinyl, imidazoliny, 7-oxabixyclo[2.2.1]heptanyl, 6-oxabixyclo[3.2.1]-octanyl, oxetanyl, oxiranyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranly, pyrazolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, pyrroliny, quinuclidinyl, sulfolanyl, 3-sulfolenyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyridyl (chẳng hạn như 1,2,3,4-tetrahydropyridyl và 1,2,3,6-tetrahydropyridyl), thietanyl, thiiranyl, thiolanyl,

thiomorpholinyl, trithianyl (bao gồm 1,3,5-trithianyl), tropanyl và tương tự. Các phần tử thể trên nhóm heteroxycloalkyl có thể, khi thích hợp, nằm trên nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm nguyên tử khác loại. Hơn nữa, trong trường hợp trong đó phần tử thể là hợp chất vòng khác, thì hợp chất vòng này có thể được gắn thông qua nguyên tử đơn trên nhóm heteroxycloalkyl, tạo thành hợp chất được gọi là “spiro”. Điểm gắn nhóm heteroxycloalkyl có thể là qua nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm (khi thích hợp) nguyên tử khác loại (chẳng hạn như nguyên tử nitơ), hoặc nguyên tử trên vòng cacboxyclic ngưng tụ có thể xuất hiện là một phần của hệ vòng. Nhóm heteroxycloalkyl cũng có thể ở dạng oxy hóa *N* hoặc *S*. Ở mỗi lần xuất hiện khi được nói đến ở đây, nhóm heteroxycloalkyl tốt hơn là nhóm heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh (ví dụ nhóm heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh).

Thuật ngữ “aryl”, khi được sử dụng ở đây, bao gồm nhóm C_{6-14} (ví dụ C_{6-10}) thơm. Nhóm này có thể là vòng đơn hoặc vòng đôi và khi là vòng đơn, vòng này là thơm một phần hoặc hoàn toàn. Nhóm C_{6-10} aryl có thể được nói đến bao gồm phenyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, indanyl, và tương tự (ví dụ phenyl, naphthyl và tương tự). Để tránh nghi ngờ, điểm gắn của phần tử thể trên nhóm aryl có thể là qua nguyên tử cacbon bất kỳ của hệ vòng.

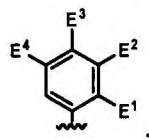
Thuật ngữ “heteroaryl” (hoặc thơm khác loại), khi được sử dụng ở đây, bao gồm nhóm thơm khác loại 5 đến 10 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ và/hoặc lưu huỳnh. Nhóm heteroaryl này có thể gồm một hoặc hai vòng, trong đó ít nhất một vòng là thơm. Phần tử thể trên nhóm heteroaryl/thơm khác loại có thể, khi thích hợp, nằm trên nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm nguyên tử khác loại. Điểm gắn nhóm heteroaryl/thơm khác loại có thể là qua nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm (khi thích hợp) nguyên tử khác loại. Nhóm heteroaryl/thơm khác loại hai vòng có thể bao gồm vòng benzen ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng dị vòng thơm hoặc không thơm khác, trong trường hợp này, điểm gắn của nhóm polycyclic heteroaryl/thơm khác loại có thể là qua vòng bất kỳ gồm vòng benzen hoặc vòng heteroaryl/thơm khác loại hoặc heteroxycloalkyl. Ví dụ về nhóm heteroaryl/thơm khác loại có thể được nói đến bao gồm pyridinyl, pyrrolyl, furanyl, thiophenyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl,

tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, imidazopyrimidinyl, pyrimidinyl, indolyl, azaindolyl, pyrazinyl, indazolyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl và benzotriazolyl. Oxit của nhóm heteroaryl/ thơm khác loại cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế (ví dụ *N*-oxit). Như nói đến ở trên, heteroaryl bao gồm nhóm đa vòng (ví dụ hai vòng) trong đó một vòng là thơm (và vòng khác có thể là thơm hoặc không thơm). Do đó, nhóm heteroaryl có thể được nói đến bao gồm ví dụ benzo[1,3]dioxolyl, benzo[1,4]dioxinyl, indolinyl, 5*H*,6*H*,7*H*-pyrolo[1,2-*b*]pyrimidinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl và tương tự.

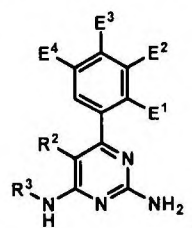
Nguyên tử khác loại có thể được nói đến bao gồm phospho, silic, bo và, tốt hơn nữa là, oxy, nitơ và lưu huỳnh.

Để tránh nghi ngờ, trong trường hợp trong đó tính đồng nhất của hai hoặc nhiều phân tử thể trong hợp chất theo sáng chế có thể giống nhau, tính đồng nhất thực sự của phân tử thể tương ứng là không phụ thuộc lẫn nhau theo cách bất kỳ.

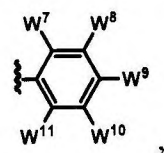
Để tránh nghi ngờ, khi R^1 được xác định là



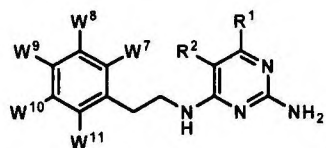
nó được nối với phần còn lại của công thức I bằng liên kết bị gián đoạn bởi đường lượn sóng, và công thức I do đó có thể được biểu diễn bởi



Cũng như vậy, khi R^3 là $-C_{1-12}$ alkyl được thế bằng Z^1 , và Z^1 được biểu diễn bởi



thì, nếu ví dụ R^3 là C_2 alkyl, công thức I có thể được biểu diễn bởi



Sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế mà giống với những chất được kể đến ở đây, nhưng với thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên (hoặc chất được tìm thấy nhiều nhất trong tự nhiên). Tất cả các đồng vị của nguyên tử hoặc nguyên tố cụ thể như được chỉ ra ở đây là được dự định trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế. Do đó, hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đơteri hóa, nghĩa là trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay bằng đồng vị đơteri của hydro.

Tất cả các dấu hiệu riêng lẻ (ví dụ dấu hiệu được ưu tiên) được nói đến ở đây có thể được dùng ở dạng tách riêng hoặc kết hợp với các dấu hiệu khác (bao gồm các dấu hiệu được ưu tiên) được nói đến ở đây (do đó, các dấu hiệu được ưu tiên có thể được kết hợp với dấu hiệu được ưu tiên khác hoặc độc lập với chúng).

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực sẽ biết rằng hợp chất theo sáng chế là đối tượng của sáng chế bao gồm hợp chất ổn định. Thật vậy, hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất đủ bền để tồn tại qua sự tách từ hỗn hợp phản ứng đến độ tinh sạch hữu dụng.

Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

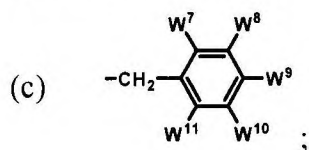
R^2 là hydro hoặc $-C_{1-12}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 ; và

R^3 là $-C_{1-12}alkyl$ được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^2 .

Ví dụ, hợp chất có công thức I có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^2 là metyl, hoặc tốt hơn nếu là hydro và R^3 là:

(a) $-C_{1-12}alkyl$ (ví dụ $-C_{1-6}alkyl$) được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^1 hoặc;

(b) $-C_{2-6}$ alkyl được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu, một Z^1 hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^2 ; hoặc



(d) $-C_{1-12}$ alkyl (ví dụ $-C_{1-6}$ alkyl) được thế bằng heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy và/hoặc một nguyên tử lưu huỳnh và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

(e) $-C_{3-6}$ alkyl hoặc heteroxycloalkyl được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclopropyletyl, xyclobutyletyl, xyclopropylpropyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny hoặc morpholiny trong đó C_{3-6} alkyl được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^1 và heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^2 .

Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

R^2 và R^3 liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, vòng không thơm 5 đến 8 cạnh, trong đó liên kết được tạo thành bởi R^2 và R^3 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 hoặc $-C_{1-9}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 .

Ví dụ, hợp chất có công thức I có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^2 và R^3 liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, vòng không thơm 5 đến 6 cạnh, trong đó vòng không thơm là:

- (a) không được thế; hoặc
- (b) được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 ; hoặc
- (c) được thế bằng $-C_{1-9}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 ; hoặc
- (d) được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 và được thế bằng $-C_{1-9}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 .

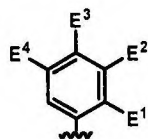
Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 là heteroaryl.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó R^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó R^1 là benzofuranyl, benzothiophenyl, dihydrobenzofuranyl, indazolyl, indolyl, isoquinolinyl, pyridinyl, pyrrolyl và quinolinyl.

Hợp chất có công thức I cụ thể được ưu tiên trong đó R^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó R^1 là benzofuran-3-yl, benzothiophen-3-yl, dihydrobenzofuran-7-yl, indol-3-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, isoquinolin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrrol-2-yl và quinolin-5-yl.

Ví dụ, hợp chất có công thức I có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 là indolyl, ví dụ indol-3-yl, indol-4-yl hoặc indol-5-yl, trong đó indolyl tùy ý được thế trên nitơ có $-S(O)_2Ar^x$, trong đó Ar^x là aryl hoặc heteroaryl, phenyl tùy ý được thế được ưu tiên, ví dụ không được thế phenyl hoặc phenyl được thế ở vị trí 4 bằng -F, -Cl, $-CH_3$ hoặc $-CF_3$.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 được biểu diễn bởi



trong đó:

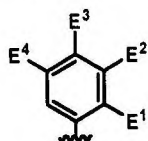
E^2 , E^3 và E^4 là hydro và

E^1 là -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, CN hoặc $-OCH_3$; hoặc

E^1 , E^3 và E^4 là hydro và E^2 là -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN; hoặc

E^1 , E^2 và E^4 là hydro và E^3 là -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH=CH_2$, $-OCF_3$, $-S(O)_2CH_3$, hoặc $-S(O)_2(4\text{-morpholinyl})$.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên khác có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 được biểu diễn bởi



trong đó:

E^3 và E^4 là hydro; và

E^1 là -F và E^2 là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -Cl và E^2 là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -CH₃ và E^2 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ hoặc -CN; hoặc

E^2 và E^4 là hydro; và

E^1 là -Cl và E^3 là -F hoặc -Cl; hoặc

E^1 là -CH₃ và E^3 là -Cl; hoặc

E^1 là -OCH₃ và E^3 là -F; hoặc

E^2 và E^3 là hydro; và

E^1 là -F và E^4 là -Cl, -CH₃ hoặc -CN; hoặc

E^1 là -Cl và E^4 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 là -CH₃ và E^4 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ hoặc -CN; hoặc

E^1 là -CF₃ và E^4 là -F hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -CN và E^4 là -Cl; hoặc

E^1 là -OCH₃ và E^4 là -F, -Cl, Br, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CN hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 và E^4 là hydro; và

E^2 là -F và E^3 là -F, -Cl, -OH hoặc -OCH₃; hoặc

E^2 là -Cl và E^3 là -F; hoặc

E^2 là -CH₃ và E^3 là -F hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 là -OCH₃ và E^3 là -OH; hoặc

E^1 và E^3 là hydro; và

E^2 và E^4 là -F; hoặc

E^2 và E^4 là -CF₃; hoặc

E^4 là hydro; và

E^1 , E^2 và E^3 là -F; hoặc

E^1 và E^2 là -Cl và E^3 là -Cl, -OH hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 và E^2 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{F}$ hoặc $-\text{OCH}_3$; hoặc

E^2 và E^3 là $-\text{Cl}$ và E^1 là $-\text{CH}_3$; hoặc

E^2 là hydro; và

E^1 , E^3 và E^4 là $-\text{F}$; hoặc

E^3 và E^4 là $-\text{Cl}$ và E^1 là $-\text{CH}_3$; hoặc

E^1 và E^4 là $-\text{Cl}$ và E^1 là $-\text{OCH}_3$; hoặc

E^1 và E^4 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$ hoặc $-\text{OCH}_3$; hoặc

E^1 là $-\text{F}$, E^3 là $-\text{CH}_3$ và E^4 là $-\text{Cl}$; hoặc

E^1 là $-\text{Cl}$, E^3 là $-\text{F}$ và E^4 là $-\text{CH}_3$; hoặc

E^1 là $-\text{Cl}$, E^3 là $-\text{CH}_3$ và E^4 là $-\text{F}$; hoặc

E^1 và E^4 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{F}$; hoặc

E^1 là $-\text{CH}_3$, E^4 là $-\text{Cl}$ và E^3 là $-\text{CF}_3$ hoặc $-\text{OCH}_3$; hoặc

E^1 là hydro; và

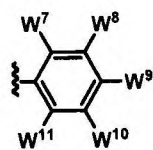
E^2 và E^4 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{OH}$; hoặc

E^3 là hydro; và

E^1 và E^2 là $-\text{Cl}$ và E^4 là $-\text{CH}_3$.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

(a) Z^1 là halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c2})\text{R}^{d2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e2}$, $-\text{N}(\text{R}^{f2})\text{R}^{g2}$, $-\text{N}(\text{R}^{h2})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i2}$, $-\text{N}(\text{R}^{l2})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m2})\text{R}^{n2}$, $-\text{N}(\text{R}^{o2})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p2}$, $-\text{OR}^{q2}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{l2}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u2})\text{R}^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl được biểu diễn bởi



, hoặc

heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy và/hoặc một nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ; hoặc

(b) Z^2 không có mặt hoặc được chọn từ $-\text{F}$, $-\text{R}^{a2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c2})\text{R}^{d2}$, $-\text{N}(\text{R}^{f2})\text{R}^{g2}$, $-\text{N}(\text{R}^{h2})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i2}$, $-\text{N}(\text{R}^{j2})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k2}$, $-\text{N}(\text{R}^{l2})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m2})\text{R}^{n2}$, $-(\text{R}^{o2})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p2}$, $-\text{OR}^{q2}$, -

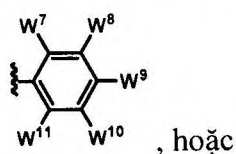
$S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I được ưu tiên khác có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

(a) Z^3 không có mặt hoặc được chọn từ $-F$, $-R^{a2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ; và/hoặc

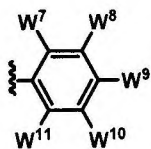
(b) Z^4 không có mặt hoặc được chọn từ $-F$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I đặc biệt được ưu tiên hơn có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó Z^1 là $-F$, $-CN$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl được biểu diễn bởi



heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy và/hoặc một nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I đặc biệt được ưu tiên hơn khác có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó Z^1 là $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ hoặc aryl được biểu diễn bởi



Hợp chất có công thức I khác có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^{c2} , R^{f2} , R^{h2} , R^{l2} , R^{m2} , R^{o2} , và R^{u2} là hydro; và

R^{d2} , R^{g2} , R^{i2} , R^{n2} , R^{p2} , R^{q2} , R^{l2} và R^{v2} là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I được ưu tiên có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là $-OR^{q2}$ và R^{q2} là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

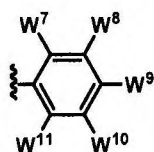
Hợp chất có công thức I nữa được ưu tiên có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là $-N(R^{f2})R^{g2}$, R^{f2} là hydro và R^{g2} là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I được ưu tiên có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, R^{o2} là hydro và R^{p2} là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó Z^1 là heterocycloalkyl có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là dihydropyridinyl, imidazolinyl, oxanyl,

piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl và quinuclidinyl, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 .

Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó Z^1 là



có thể được nói đến là hợp chất trong đó:

(a) mỗi W^8 và W^{10} độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CH₃, -CN, -CF₃, hoặc tốt hơn nữa nếu là hydro và W^9 được chọn từ -R^{a3}, -CN, -C(O)R^{b3}, -C(O)N(R^{c3})R^{d3}, -C(O)OR^{e3}, -N(R^{f3})R^{g3}, -N(R^{h3})C(O)Rⁱ³, -N(R^{j3})C(O)OR^{k3}, -N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})Rⁿ³, -N(R^{o3})S(O)₂R^{p3}, -OR^{q3x}, -OC(O)R^{r3}, -OS(O)₂R^{s3}, -S(O)_mR^{t3}, -S(O)₂N(R^{u3})R^{v3}, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 ; và

(b) mỗi W^9 và W^{10} độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CH₃, -CN, -CF₃, hoặc tốt hơn nữa nếu là hydro và W^8 được chọn từ -R^{a3}, -CN, -C(O)R^{b3}, -C(O)N(R^{c3})R^{d3}, -C(O)OR^{e3}, -N(R^{f3})R^{g3}, -N(R^{h3})C(O)Rⁱ³, -N(R^{j3})C(O)OR^{k3}, -N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})Rⁿ³, -N(R^{o3})S(O)₂R^{p3}, -OR^{q3x}, -OC(O)R^{r3}, -OS(O)₂R^{s3}, -S(O)_mR^{t3}, -S(O)₂N(R^{u3})R^{v3}, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 .

Ví dụ, hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó W^8 và W^{10} là hydro và W^9 là -F, -Cl, -CH₃, xyclopropyl, -CF₃, -CN, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)OC(CH₃)₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S(O)₂-4-morpholiny, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperidin-1-ylmetyl và 1,2,3-thiadiazol-4-yl; hoặc

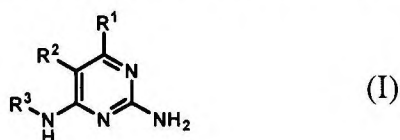
W^9 và W^{10} là hydro và W^8 là -F, -Cl, -CN, -CH₃, -NMe₂, -S(O)₂NH₂ hoặc -S(O)₂NMe₂.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó Z^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là benzimidazolyl, benzodioxinyl, benzoxazolyl, imidazolyl, imidazopyridinyl, indolyl, isoquinoliny, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrolopyridinyl, quinoliny, thiazolyl, thiophenyl và triazolyl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I cụ thể được ưu tiên trong đó Z^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là benzimidazol-2-yl, 1,4-benzodioxin-2-yl, benzoxazol-2-yl, imidazol-1-yl, imidazol-4-yl, imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl, indol-3-yl, indol-5-yl, isoquinolin-4-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2-oxazol-4-yl, pyrazin-3-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 5*H*,6*H*,7*H*-pyrolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl, thiazol-5-yl, thiophen-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl và 1,2,4-triazol-3-yl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

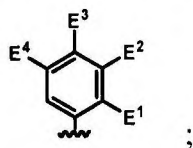
Hợp chất có công thức I đặc biệt được ưu tiên hơn có thể được nói đến là hợp chất trong đó W^6 là -F, -Cl, -Br, -CH₃, xyclopropyl, -CF₃, -CN, -NH₂, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂ và -SO₂N(CH₃)₂.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I,



trong đó:

R^1 là heteroaryl được nối với pyrimidin có công thức I qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, vòng heteroaryl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Y^1 , -C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 và heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^3 ; hoặc aryl được biểu diễn bởi



E^1 là Y^{1a} hoặc -C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 ; và

ít nhất một trong số E^2 , E^3 và E^4 là Y^{1b} hoặc $-C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 ;

R^2 là hydro, halogen, $-CN$, $-C_{1-12}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 , hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^2 ;

R^3 là $-C_{1-12}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^2 ; hoặc

R^2 và R^3 liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, vòng không thơm 5 đến 8 cạnh, trong đó liên kết được tạo thành bởi R^2 và R^3 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 và $-C_{1-9}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 ;

mỗi Y^1 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)R^c$, $-C(O)OR^d$, $-N(R^e)R^f$, $-N(R^g)C(O)R^h$, $-N(R^i)C(O)OR^j$, $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$, $-NO_2$, $-N(R^n)S(O)_2R^o$, $-OR^p$, $-OC(O)R^q$, $-OS(O)_2R^r$, $-S(O)_mR^s$, $-S(O)_2N(R^t)R^u$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

Y^{1a} là halogen, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)R^c$, $-C(O)OR^d$, $-N(R^e)R^f$, $-N(R^g)C(O)R^h$, $-N(R^i)C(O)OR^j$, $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$, $-NO_2$, $-N(R^n)S(O)_2R^o$, $-OR^{px}$, $-OC(O)R^q$, $-OS(O)_2R^r$, $-S(O)_mR^s$, $-S(O)_2N(R^t)R^u$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

Y^{1b} là halogen, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)R^c$, $-C(O)OR^d$, $-N(R^e)R^f$, $-N(R^g)C(O)R^h$, $-N(R^i)C(O)OR^j$, $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$, $-NO_2$, $-N(R^n)S(O)_2R^o$, $-OR^p$, $-OC(O)R^q$, $-OS(O)_2R^r$, $-S(O)_mR^s$, $-S(O)_2N(R^t)R^u$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một

hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

mỗi $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^g, R^h, R^i, R^k, R^l, R^m, R^n, R^p, R^q, R^s, R^t$ và R^u độc lập là hydro, - C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

đôi R^b và R^c , R^e và R^f , R^l và R^m và/hoặc R^t và R^u bất kỳ liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại nữa và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , và =O;

mỗi R^f, R^j, R^o, R^r và R^{px} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

mỗi Y^2 độc lập là halogen, -CN, -C(O) R^{b1} , -C(O)N(R^{c1}) R^{d1} , -C(O)OR e1 , -N(R^{f1}) R^{g1} , -N(R^{h1})C(O) R^{i1} , -N(R^{j1})C(O)OR k1 , -N(R^{l1})C(O)N(R^{m1}) R^{n1} , -N(R^{o1})S(O) $_2R^{p1}$, -OR q1 , -OC(O) R^{r1} , -OS(O) $_2R^{s1}$, -S(O) $_mR^{t1}$, -S(O) $_2$ N(R^{u1}) R^{v1} , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , hoặc =O;

mỗi Y^3 độc lập là halogen, - R^{a1} , -CN, -C(O) R^{b1} , -C(O)N(R^{c1}) R^{d1} , -C(O)OR e1 , -N(R^{f1}) R^{g1} , -N(R^{h1})C(O) R^{i1} , -N(R^{j1})C(O)OR k1 , -N(R^{l1})C(O)N(R^{m1}) R^{n1} , -N(R^{o1})S(O) $_2R^{p1}$, -OR q1 , -OC(O) R^{r1} , -OS(O) $_2R^{s1}$, -S(O) $_mR^{t1}$, -S(O) $_2$ N(R^{u1}) R^{v1} , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 ,

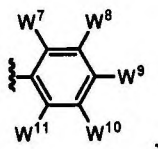
aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , hoặc =O;

mỗi $R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1}, R^{f1}, R^{h1}, R^{i1}, R^{j1}, R^{l1}, R^{m1}, R^{n1}, R^{o1}, R^{q1}, R^{r1}, R^{t1}, R^{u1}$ và R^{v1} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

đôi R^{c1} và R^{d1} , R^{f1} và R^{g1} , R^{m1} và R^{n1} và/hoặc R^{u1} và R^{v1} bất kỳ liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , và =O;

mỗi R^{g1}, R^{k1}, R^{p1} và R^{s1} độc lập là $-C_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

mỗi Z^1 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-OC(O)R^{r2}$, $-OS(O)_2R^{s2}$, $-S(O)_mR^{t2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl được biểu diễn bởi



heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy và/hoặc một nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc =O;

mỗi Z^2 và Z^3 độc lập là halogen, $-R^{a2}$, $-CN$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)OR^{e2}$, -

$N(R^{l2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-OC(O)R^{r2}$, $-OS(O)_2R^{s2}$, $-S(O)_mR^{t2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ;

mỗi Z^4 độc lập là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-OC(O)R^{r2}$, $-OS(O)_2R^{s2}$, $-S(O)_mR^{t2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc $=O$;

mỗi R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{e2} , R^{f2} , R^{h2} , R^{i2} , R^{j2} , R^{l2} , R^{m2} , R^{n2} , R^{o2} , R^{q2} , R^{r2} , R^{t2} , R^{u2} và R^{v2} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^4 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ; hoặc

đôi R^{c2} và R^{d2} , R^{f2} và R^{g2} , R^{m2} và R^{n2} và/hoặc R^{u2} và R^{v2} bất kỳ liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^4), và $=O$;

mỗi R^{g2} , R^{k2} , R^{p2} và R^{s2} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^4 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ;

mỗi W^1 và W^4 độc lập là halogen, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{f3})\text{R}^{g3}$, $-\text{N}(\text{R}^{h3})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i3}$, $-\text{N}(\text{R}^{j3})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k3}$, $-\text{N}(\text{R}^{l3})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m3})\text{R}^{n3}$, $-\text{N}(\text{R}^{o3})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p3}$, $-\text{OR}^{q3}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{r3}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{s3}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{t3}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u3})\text{R}^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc $=\text{O}$;

mỗi W^2 , W^3 , W^5 và W^6 độc lập là halogen, $-\text{R}^{a3}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c3})\text{R}^{d3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e3}$, $-\text{N}(\text{R}^{f3})\text{R}^{g3}$, $-\text{N}(\text{R}^{h3})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i3}$, $-\text{N}(\text{R}^{j3})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k3}$, $-\text{N}(\text{R}^{l3})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m3})\text{R}^{n3}$, $-\text{N}(\text{R}^{o3})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p3}$, $-\text{OR}^{q3}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{r3}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{s3}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{t3}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u3})\text{R}^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , heteroaryl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc $=\text{O}$;

mỗi W^7 , W^8 , W^9 , W^{10} và W^{11} độc lập là hydro, halogen, $-\text{R}^{a3}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c3})\text{R}^{d3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e3}$, $-\text{N}(\text{R}^{f3})\text{R}^{g3}$, $-\text{N}(\text{R}^{h3})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i3}$, $-\text{N}(\text{R}^{j3})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k3}$, $-\text{N}(\text{R}^{l3})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m3})\text{R}^{n3}$, $-\text{N}(\text{R}^{o3})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p3}$, $-\text{OR}^{q3}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{r3}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{s3}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{t3}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u3})\text{R}^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 ;

mỗi R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{e3} , R^{f3} , R^{h3} , R^{i3} , R^{j3} , R^{l3} , R^{m3} , R^{n3} , R^{o3} , R^{q3} , R^{r3} , R^{t3} , R^{u3} và R^{v3} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^{c3} và R^{d3} , R^{f3} và R^{g3} , R^{m3} và R^{n3} và/hoặc R^{u3} và R^{v3} liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^2 ;

mỗi R^{g3} , R^{k3} , R^{p3} , R^{q3} và R^{s3} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ;

mỗi G^1 và G^2 độc lập là halogen, $-\text{R}^{a4}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c4})\text{R}^{d4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e4}$, -

$N(R^{f4})R^{g4}$, $-N(R^{h4})C(O)R^{i4}$, $-N(R^{j4})C(O)OR^{k4}$, $-N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}$, $-N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}$, $-OR^{q4}$, $-OC(O)R^{r4}$, $-OS(O)_2R^{s4}$, $-S(O)_mR^{t4}$, $-S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$, hoặc $=O$;

G^3 là halogen, $-CN$, $-C(O)R^{b4}$, $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-N(R^{f4})R^{g4}$, $-N(R^{h4})C(O)R^{i4}$, $-N(R^{j4})C(O)OR^{k4}$, $-N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}$, $-N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}$, $-OR^{q4}$, $-OC(O)R^{r4}$, $-OS(O)_2R^{s4}$, $-S(O)_mR^{t4}$, $-S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$, hoặc $=O$;

mỗi R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{f4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} , R^{q4} , R^{r4} , R^{t4} , R^{u4} và R^{v4} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -F; hoặc

đôi bất kỳ R^{c4} và R^{d4} , R^{f4} và R^{g4} , R^{m4} và R^{n4} và/hoặc R^{u4} và R^{v4} liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng 3 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, hoặc $=O$;

mỗi R^{g4} , R^{k4} , R^{p4} và R^{s4} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -F;

mỗi m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

với điều kiện là công thức I không phải là

N^4 -xyclopropyl-6-(4-metoxi-2-metylphenyl)-2,4-pyrimidindiamin

hoặc muối được dụng của chúng;

hợp chất này ở đây có thể được gọi là "hợp chất theo sáng chế".

Muối được dụng bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ. Muối này có thể được tạo thành bằng cách thông thường, ví dụ bằng phản ứng của dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của hợp chất có công thức I với một hoặc nhiều dạng tương đương của axit hoặc bazơ thích hợp, tùy ý trong dung môi, hoặc trong môi trường trong đó muối không tan, sau đó loại bỏ dung môi này, hoặc môi trường này, sử dụng kỹ thuật chuẩn (ví dụ *trong chân không*, bằng cách sấy đông khô hoặc bằng cách lọc). Muối này có thể được điều chế bằng cách trao đổi ion đối của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối với một ion đối khác, ví dụ sử dụng nhựa trao đổi ion phù hợp. Để tránh nghi ngờ, solvat cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa liên kết đôi và do đó có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân hình học *E* (*entgegen*) và *Z* (*zusammen*) cho mỗi liên kết đôi

riêng lẻ. Tất cả các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể thể hiện dạng hữ biến (tautome). Tất cả các dạng tautome và hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối và do đó có thể thể hiện dạng đồng phân quang học và/hoặc đồng phân không đối quang. Chất đồng phân không đối quang có thể được tách sử dụng kỹ thuật thông thường, ví dụ sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Chất đồng phân lập thể khác có thể được tách bằng cách tách riêng hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp khác của hợp chất sử dụng kỹ thuật thông thường, ví dụ kết tinh phân đoạn hoặc HPLC. Hoặc chất đồng phân quang học mong muốn có thể được tạo ra bằng phản ứng của vật liệu ban đầu có hoạt tính quang học thích hợp dưới các điều kiện không gây ra hiện tượng raxemic hóa hoặc epime hóa (nghĩa là phương pháp ‘bẻ bất đối’), bằng phản ứng của vật liệu ban đầu thích hợp có ‘phụ trợ bất đối’, sau đó có thể được loại bỏ ở giai đoạn thích hợp, bằng cách tạo dẫn xuất (nghĩa là hòa tan, bao gồm hòa tan động lực), ví dụ với axit bất đối đồng nhất sau khi tách dẫn xuất đồng phân không đối quang bằng cách thông thường chẳng hạn như sắc ký, hoặc bằng phản ứng với chất phản ứng bất đối thích hợp hoặc chất xúc tác bất đối tất cả dưới các điều kiện đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Tất cả chất đồng phân lập thể và hỗn hợp của chúng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có chỉ định cụ thể khác, nhóm C_{1-q} alkyl (trong đó q là giới hạn trên của khoảng) được xác định ở đây có thể là mạch thẳng hoặc, khi có đủ số lượng nguyên tử cacbon (nghĩa là tối thiểu là hai hoặc ba, khi thích hợp) là mạch nhánh, và/hoặc vòng (tạo thành nhóm C_{3-q} -xycloalkyl). Khi có đủ số lượng nguyên tử cacbon (nghĩa là tối thiểu là bốn), nhóm này cũng có thể ở dạng vòng một phần. Nhóm alkyl này cũng có thể là no hoặc, khi có đủ số lượng nguyên tử cacbon (nghĩa là tối thiểu là hai) là không no (tạo thành, ví dụ, nhóm C_{2-q} alkenyl hoặc C_{2-q} alkynyl).

Trừ khi có chỉ định cụ thể khác, nhóm C_{1-q} alkylen (trong đó q là giới hạn trên của khoảng) được xác định ở đây có thể (theo cách tương tự với định nghĩa của C_{1-q} alkyl) là mạch thẳng hoặc, khi có đủ số lượng nguyên tử cacbon (nghĩa là tối thiểu là

hai hoặc ba, khi thích hợp) là mạch nhánh, và/hoặc vòng (tạo thành nhóm C_{3-q} -xycloalkylen). Khi có đủ số lượng nguyên tử cacbon (nghĩa là tối thiểu là bốn), nhóm này cũng có thể ở dạng vòng một phần. Nhóm alkylen này cũng có thể là no hoặc, khi có đủ số lượng nguyên tử cacbon (nghĩa là tối thiểu là hai) là không no (tạo thành, ví dụ, nhóm C_{2-q} alkenylen hoặc C_{2-q} alkynylen). Nhóm alkylen cụ thể có thể được nói đến bao gồm nhóm mạch thẳng và no.

Thuật ngữ “halo”, khi được sử dụng ở đây, bao gồm flo, clo, brom và iot (ví dụ, flo và clo).

Nhóm heteroxycloalkyl có thể được nói đến bao gồm nhóm heteroxycloalkyl vòng đơn hoặc vòng đôi không thơm (nhóm này có thể được tạo cầu) trong đó ít nhất một (ví dụ một đến bốn) nguyên tử trong hệ vòng không phải là cacbon (nghĩa là nguyên tử khác loại), và trong đó tổng số nguyên tử trong hệ vòng là từ ba đến mười hai (ví dụ từ năm đến mười và tốt nhất là từ ba đến tám, ví dụ nhóm heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh). Hơn nữa, nhóm heteroxycloalkyl này có thể là no hoặc không no chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc ba, tạo thành ví dụ C_{2-q} (ví dụ C_{4-q}) heteroxycloalkenyl (trong đó q là giới hạn trên của khoảng) hoặc nhóm C_{7-q} heteroxycloalkynyl. Nhóm C_{2-q} heteroxycloalkyl có thể được nói đến bao gồm 7-azabixyclo-[2.2.1]heptanyl, 6-azabixyclo[3.1.1]heptanyl, 6-azabixyclo[3.2.1]-octanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, aziridinyl, azetidiny, dihydropyranyl, dihydropyridyl, dihydropyrollyl (bao gồm 2,5-dihydropyrollyl), dioxolanyl (bao gồm 1,3-dioxolanyl), dioxanyl (bao gồm 1,3-dioxanyl và 1,4-dioxanyl), dithianyl (bao gồm 1,4-dithianyl), dithiolanyl (bao gồm 1,3-dithiolanyl), imidazolidinyl, imidazolinyl, morpholinyl, 7-oxabixyclo[2.2.1]heptanyl, 6-oxabixyclo[3.2.1]-octanyl, oxetanyl, oxiranyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, quinuclidinyl, sulfolanyl, 3-sulfolenyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyridyl (chẳng hạn như 1,2,3,4-tetrahydropyridyl và 1,2,3,6-tetrahydropyridyl), thietanyl, thiiranyl, thiolanyl, thiomorpholinyl, trithianyl (bao gồm 1,3,5-trithianyl), tropanyl và tương tự. Phần tử thể trên nhóm heteroxycloalkyl có thể, khi thích hợp, nằm trên nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm nguyên tử khác loại. Hơn nữa, trong trường hợp trong đó phần tử thể là hợp chất vòng khác, thì hợp chất

vòng này có thể gắn vào qua nguyên tử đơn trên nhóm heteroxycloalkyl, tạo thành hợp chất được gọi là “spiro”. Điểm gắn của nhóm heteroxycloalkyl có thể là qua nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm (khi thích hợp) nguyên tử khác loại (chẳng hạn như nguyên tử nitơ), hoặc nguyên tử của vòng cacbon ngưng tụ có thể xuất hiện dưới dạng một phần của hệ vòng. Nhóm heteroxycloalkyl cũng có thể ở dạng được oxy hóa *N* hoặc *S*. Ở mỗi lần xuất hiện khi được nói đến ở đây, nhóm heteroxycloalkyl tốt hơn nếu là nhóm heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh (ví dụ nhóm heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh).

Thuật ngữ “aryl”, khi được sử dụng ở đây, bao gồm nhóm C_{6-14} (ví dụ C_{6-10}) thơm. Nhóm này có thể ở dạng vòng đơn hoặc vòng đơn và, khi ở dạng vòng đôi, là thơm toàn bộ hoặc một phần. Nhóm C_{6-10} aryl có thể được nói đến bao gồm phenyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, indanyl, và nhóm tương tự (ví dụ phenyl, naphthyl và nhóm tương tự). Để tránh nghi ngờ, điểm gắn của phần tử thế trên nhóm aryl có thể thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ của hệ vòng.

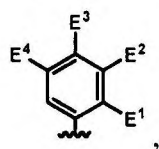
Thuật ngữ “heteroaryl” (hoặc thơm khác loại), khi được sử dụng ở đây, bao gồm nhóm thơm khác loại 5 đến 10 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ và/hoặc lưu huỳnh. Nhóm heteroaryl này có thể chứa một hoặc hai vòng, trong đó ít nhất một vòng là thơm. Phần tử thế trên nhóm heteroaryl/thơm khác loại có thể, khi thích hợp, nằm trên nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm nguyên tử khác loại. Điểm gắn vào của nhóm heteroaryl/thơm khác loại có thể thông qua nguyên tử bất kỳ trong hệ vòng bao gồm (khi thích hợp) nguyên tử khác loại. Nhóm heteroaryl/thơm khác loại hai vòng có thể chứa vòng benzen ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng dị vòng thơm hoặc không thơm khác, trong trường hợp này, điểm gắn của nhóm heteroaryl/thơm khác loại đa vòng có thể là qua vòng bất kỳ bao gồm vòng benzen hoặc vòng heteroaryl/thơm khác loại hoặc heteroxycloalkyl. Ví dụ về nhóm heteroaryl/thơm khác loại có thể được nói đến bao gồm pyridinyl, pyrrolyl, furanyl, thiophenyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, imidazopyrimidinyl, pyrimidinyl, indolyl, azaindolyl, pyrazinyl, indazolyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl và

benzotriazolyl. Oxit của nhóm heteroaryl/thơm khác loại cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế (ví dụ *N*-oxit). Như được nói đến ở trên, heteroaryl bao gồm nhóm đa vòng (ví dụ hai vòng) trong đó một vòng là thơm (và vòng còn lại có thể là thơm hoặc không). Do đó, nhóm heteroaryl khác có thể được nói đến bao gồm ví dụ benzo[1,3]dioxolyl, benzo[1,4]dioxinyl, indoliny, 5*H*,6*H*,7*H*-pyrolo[1,2-*b*]pyrimidinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny và nhóm tương tự.

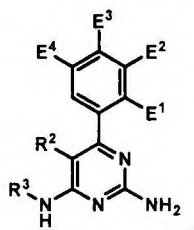
Nguyên tử khác loại có thể được nói đến bao gồm phospho, silic, bo và, tốt hơn là, oxy, nitơ và lưu huỳnh.

Để tránh nghi ngờ, trong trường hợp trong đó tính tương đồng của hai hoặc nhiều phần tử thể trong hợp chất theo sáng chế có thể giống nhau, tính tương đồng thực sự của phần tử thể tương ứng là không phụ thuộc lẫn nhau theo cách bất kỳ.

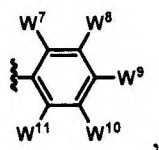
Để tránh nghi ngờ, khi R^1 được xác định là



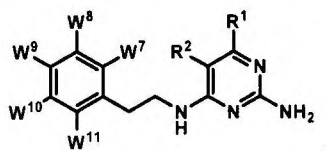
nó nối với phần còn lại của công thức I bằng liên kết bị gián đoạn bởi đường lượn sóng, và công thức I do đó có thể được biểu diễn bởi



Cũng như vậy, khi R^3 là $-C_{1-12}$ alkyl được thế bằng Z^1 , và Z^1 được biểu diễn bởi



thì, nếu ví dụ R^3 là C_2 alkyl, thì công thức I được biểu diễn bởi



Sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế là giống với những hợp chất được nói đến ở đây, nhưng với thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên (hoặc chất được tìm thấy nhiều nhất trong tự nhiên). Tất cả các đồng vị của nguyên tử hoặc nguyên tố cụ thể bất kỳ được nêu ở đây là nằm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế. Do đó, hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đơteri hóa, nghĩa là trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay bằng đồng vị đơteri của hydro.

Tất cả các dấu hiệu riêng lẻ (ví dụ dấu hiệu được ưu tiên) được nói đến ở đây có thể ở dạng tách riêng hoặc kết hợp với các dấu hiệu khác (bao gồm các dấu hiệu được ưu tiên) được nói đến ở đây (do đó, các dấu hiệu được ưu tiên có thể được kết hợp với dấu hiệu được ưu tiên khác hoặc độc lập với chúng).

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ biết rằng hợp chất theo sáng chế là đối tượng của sáng chế bao gồm hợp chất ổn định. Thật vậy, hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất đủ bền để tồn tại qua sự tách từ hỗn hợp phản ứng đến độ tinh sạch hữu dụng.

Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

R^2 là hydro hoặc $-C_{1-12}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 ; và

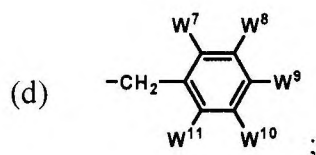
R^3 là $-C_{1-12}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^2 .

Ví dụ, hợp chất có công thức I có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^2 là methyl, hoặc tốt hơn nếu là hydro và R^3 là:

(a) $-C_{1-12}alkyl$ (ví dụ $-C_{1-6}alkyl$) tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^1 hoặc

(b) $-C_{2-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu, một Z^1 hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^2 ; hoặc

(c) $-C_{1-2}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-F$; hoặc



(e) $-C_{1-12}$ alkyl (ví dụ $-C_{1-6}$ alkyl) được thế bằng heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy và/hoặc một nguyên tử lưu huỳnh và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

(f) $-C_{3-6}$ alkyl hoặc heteroxycloalkyl được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclopropyletyl, xyclobutyletyl, xyclopropylpropyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyryl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny hoặc morpholiny trong đó C_{3-6} alkyl tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^1 và heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng hai, hoặc tốt hơn nếu là một Z^2 .

Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

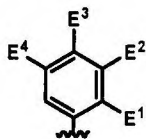
R^2 và R^3 liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, vòng không thơm 5 đến 8 cạnh (ví dụ 5 đến 6 cạnh), trong đó liên kết được tạo thành bởi R^2 và R^3 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 hoặc $-C_{1-9}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 .

Ví dụ, hợp chất có công thức I có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^2 và R^3 liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, vòng không thơm 5 đến 6 cạnh, trong đó vòng không thơm là:

- (a) không được thế; hoặc
- (b) được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 ; hoặc
- (c) được thế bằng $-C_{1-9}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 ; hoặc
- (d) được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Z^3 và được thế bằng $-C_{1-9}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^4 .

Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

R^1 là



Hợp chất có công thức I được ưu tiên có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó E^1 là Y^{1a} hoặc $-C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 ; và

ít nhất một trong số E^2 , E^3 và E^4 (tốt hơn nếu ít nhất một trong số E^2 và E^4) là Y^{1b} hoặc $-C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 .

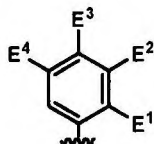
Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 là heteroaryl.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó R^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó R^1 là benzofuranyl, benzothiophenyl, dihydrobenzofuranyl, indazolyl, indolyl, isoquinolinyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrrolyl và quinolinyl.

Hợp chất có công thức I cụ thể được ưu tiên trong đó R^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó R^1 là benzofuran-3-yl, benzothiophen-3-yl, dihydrobenzofuran-7-yl, indol-3-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, isoquinolin-4-yl, isoxazol-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrrol-2-yl và quinolin-5-yl.

Ví dụ, hợp chất có công thức I có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 là indolyl, ví dụ indol-3-yl, indol-4-yl hoặc indol-5-yl, trong đó indolyl tùy ý được thế trên nitơ bằng $-S(O)_2Ar^x$, trong đó Ar^x là aryl hoặc heteroaryl, phenyl tùy ý được thế được ưu tiên, ví dụ không được thế phenyl hoặc phenyl được thế ở vị trí 4 bằng $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ hoặc $-CF_3$.

Hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R^1 được biểu diễn bởi



trong đó:

E^3 và E^4 là hydro; và

E^1 là -F và E^2 là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -Cl và E^2 là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -CH₃ và E^2 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN hoặc -N(H)C(O)CH=CH₂; hoặc

E^2 và E^4 là hydro; và

E^1 là -F và E^3 là -F hoặc phenyl; hoặc

E^1 là -Cl và E^3 là -F hoặc -Cl; hoặc

E^1 là -CH₃ và E^3 là -Cl hoặc -OCH₂phenyl; hoặc

E^1 là -OCH₃ và E^3 là -F; hoặc

E^2 và E^3 là hydro; và

E^1 là -F và E^4 là -Cl, -CH₃ hoặc -CN; hoặc

E^1 là -Cl và E^4 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 là -CH₃ và E^4 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN, -N(H)C(O)CH=CH₂ hoặc -S(O)₂(4-morpholinyl); hoặc

E^1 là -CF₃ và E^4 là -F hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -CN và E^4 là -Cl; hoặc

E^1 là -OCH₃ và E^4 là -F, -Cl, Br, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CN hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 và E^4 là hydro; và

E^2 là -F và E^3 là -F, -Cl, -OH hoặc -OCH₃; hoặc

E^2 là -Cl và E^3 là -F hoặc -C(O)(4-morpholinyl); hoặc

E^2 là -CH₃ và E^3 là -F hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 là -OCH₃ và E^3 là -OH; hoặc

E^1 là -CH₂OCH₃ và E^3 là (piperidin-4-yl)metoxy hoặc ((1-*tert*butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)metoxy; hoặc

E^1 và E^3 là hydro; và

E^2 và E^4 là -F; hoặc

E^2 và E^4 là -CF₃; hoặc

E^4 là hydro; và

E^1 , E^2 và E^3 là -F; hoặc

E^1 và E^2 là -Cl và E^3 là -Cl, -OH hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 và E^2 là -CH₃ và E^3 là -F hoặc -OCH₃; hoặc

E^2 và E^3 là -Cl và E^1 là -CH₃; hoặc

E^2 là hydro; và

E^1 , E^3 và E^4 là -F; hoặc

E^3 và E^4 là -Cl và E^1 là -CH₃; hoặc

E^1 và E^4 là -Cl và E^3 là -OCH₃; hoặc

E^1 và E^4 là -CH₃ và E^3 là -F, -CH₃ hoặc -OCH₃; hoặc

E^1 là -F, E^3 là -CH₃ và E^4 là -Cl; hoặc

E^1 là -Cl, E^3 là -F và E^4 là -CH₃; hoặc

E^1 là -Cl, E^3 là -CH₃ và E^4 là -F; hoặc

E^1 và E^4 là -CH₃ và E^3 là -F; hoặc

E^1 là -CH₃, E^4 là -Cl và E^3 là -CF₃ hoặc -OCH₃; hoặc

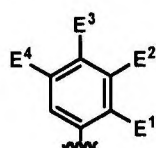
E^1 là hydro; và

E^2 và E^4 là -CH₃ và E^3 là -OH; hoặc

E^3 là hydro; và

E^1 và E^2 là -Cl và E^4 là -CH₃.

Hợp chất có công thức I cụ thể được ưu tiên có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó R¹ được biểu diễn bởi



trong đó:

E^3 và E^4 là hydro; và

E^1 là -F và E^2 là -F, -Cl, hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -Cl và E^2 là -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là $-\text{CH}_3$ và E^2 là $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$ hoặc $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$; hoặc

E^2 và E^4 là hydro; và

E^1 và E^3 là $-\text{F}$; hoặc

E^1 là $-\text{Cl}$ và E^3 là $-\text{F}$ hoặc $-\text{Cl}$; hoặc

E^1 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{Cl}$; hoặc

E^2 và E^3 là hydro; và

E^1 là $-\text{F}$ và E^4 là $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$ hoặc $-\text{CN}$; hoặc

E^1 là $-\text{Cl}$ và E^4 là $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$ hoặc $-\text{CF}_3$; hoặc

E^1 là $-\text{CH}_3$ và E^4 là, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ hoặc $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$; hoặc

E^1 là $-\text{CF}_3$ và E^4 là $-\text{F}$ hoặc $-\text{CF}_3$; hoặc

E^1 là $-\text{CN}$ và E^4 là $-\text{Cl}$; hoặc

E^4 là hydro; và

E^1 , E^2 và E^3 là $-\text{F}$; hoặc

E^1 và E^2 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{F}_3$; hoặc

E^2 và E^3 là $-\text{Cl}$ và E^1 là $-\text{CH}_3$; hoặc

E^2 là hydro; và

E^1 , E^3 và E^4 là $-\text{F}$; hoặc

E^3 và E^4 là $-\text{Cl}$ và E^1 là $-\text{CH}_3$; hoặc

E^1 và E^4 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{F}$ hoặc $-\text{CH}_3$; hoặc

E^1 là $-\text{F}$, E^3 là $-\text{CH}_3$ và E^4 là $-\text{Cl}$; hoặc

E^1 là $-\text{Cl}$, E^3 là $-\text{F}$ và E^4 là $-\text{CH}_3$; hoặc

E^1 là $-\text{Cl}$, E^3 là $-\text{CH}_3$ và E^4 là $-\text{F}$; hoặc

E^1 và E^4 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{F}$; hoặc

E^1 là $-\text{CH}_3$, E^3 là $-\text{CF}_3$ và E^4 là $-\text{Cl}$; hoặc

E^1 là hydro; và

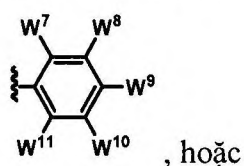
E^2 và E^4 là $-\text{CH}_3$ và E^3 là $-\text{OH}$; hoặc

E^3 là hydro; và

E^1 và E^2 là $-Cl$ và E^4 là $-CH_3$.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

(a) Z^1 không có mặt hoặc được chọn từ $-F$, $-CN$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl được biểu diễn bởi



heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử nitơ, một nguyên tử oxy và/hoặc một nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ; hoặc

(b) Z^2 không có mặt hoặc được chọn từ $-F$, $-R^{a2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I được ưu tiên khác có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

(a) Z^3 không có mặt hoặc được chọn từ $-F$, $-R^{a2}$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ; và/hoặc

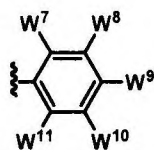
(b) Z^4 không có mặt hoặc được chọn từ $-F$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$,

$-S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I đặc biệt được ưu tiên có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó Z^1 là $-F$, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-C(O)-(4\text{-morpholinyl})$, $-C(O)OEt$, $-N(H)C(O)Me$, $-N(H)C(O)R^{i2}$, $-N(H)C(O)CH_2NMe_2$, $-N(H)C(O)OCMe_3$, $-N(H)C(O)OCH_2Ph$, $-N(Me)C(O)OCMe_3$, $-N(H)C(O)N(H)Me$, $-N(H)C(O)N(H)CHMe_2$, $-N(H)S(O)_2Me$, $-OMe$, $-OCF_3$ và $-OEt$.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó Z^1 là heteroxycloalkyl có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là dihydropyridinyl, imidazolinyl, morpholinyl, oxanyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl và quinuclidinyl, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^5 .

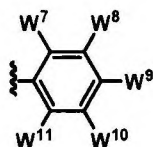
Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó Z^1 là



có thể được nói đến là hợp chất trong đó mỗi W^7 , W^{10} và W^{11} độc lập là hydro, halogen, $-R^{a3}$ hoặc $-CN$; và

một trong số W^8 và W^9 là hydro, halogen, $-R^{a3}$ hoặc $-CN$ và nhóm còn lại là halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3x}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{l3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 .

Hợp chất có công thức I cụ thể được ưu tiên trong đó Z^1 là



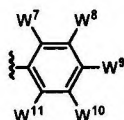
có thể được nói đến là hợp chất trong đó mỗi W^7 , W^{10} và W^{11} độc lập là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, hoặc tốt hơn nữa, hydro; và

một trong số W^8 và W^9 (tốt hơn nếu là W^8) là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, hoặc tốt hơn nữa là hydro, và nhóm còn lại (tốt hơn nếu là W^9) là halogen, -R^{a3}, -CN, -C(O)R^{b3}, -C(O)N(R^{c3})R^{d3}, -C(O)OR^{e3}, -N(R^{f3})R^{g3}, -N(R^{h3})C(O)Rⁱ³, -N(R^{j3})C(O)OR^{k3}, -N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})Rⁿ³, -N(R^{o3})S(O)₂R^{p3}, -OR^{q3x}, -OC(O)R^{r3}, -OS(O)₂R^{s3}, -S(O)_mR^{t3}, -S(O)₂N(R^{u3})R^{v3}, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G¹, aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G², hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G².

Ví dụ, hợp chất có công thức I cụ thể có thể được nói đến bao gồm hợp chất trong đó:

- (a) W^8 , W^9 , W^{10} và W^{11} là hydro và W^7 là -Cl hoặc -S(O)₂CH₃; hoặc
- (b) W^7 , W^9 , W^{10} và W^{11} là hydro và W^8 là -F, -Br, -CN, -N(H)C(O)CH₃, -OCH₃ hoặc -S(O)₂CH₃; hoặc
- (a) W^7 , W^{10} và W^{11} là hydro và:
 - (i) W^8 và W^9 là -F hoặc -Cl; hoặc
 - (ii) W^8 là -F và W^9 là -CH₃.

Hợp chất có công thức I cụ thể hơn được ưu tiên trong đó Z¹ là



có thể được nói đến là hợp chất trong đó W^7 , W^8 , W^{10} và W^{11} là hydro và W^9 là halogen, -R^{a3}, -CN, -C(O)R^{b3}, -C(O)N(R^{c3})R^{d3}, -C(O)OR^{e3}, -N(R^{f3})R^{g3}, -N(R^{h3})C(O)Rⁱ³, -N(R^{j3})C(O)OR^{k3}, -N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})Rⁿ³, -N(R^{o3})S(O)₂R^{p3}, -OR^{q3x}, -S(O)_mR^{t3}, -S(O)₂N(R^{u3})R^{v3}, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G¹, aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được

chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 .

Ví dụ, hợp chất có công thức I đặc biệt được ưu tiên hơn có thể được nói đến là hợp chất trong đó trong đó W^7 , W^8 , W^{10} và W^{11} là hydro và W^9 là -F, -Cl, -CH₃, xyclopropyl, -CF₃, -CN, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)OC(CH₃)₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S(O)₂-4-morpholiny, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperidin-1-ylmethyl và 1,2,3-thiadiazol-4-yl.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên trong đó Z^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là benzimidazolyl, benzodioxinyl, benzoxazolyl, furanyl, imidazolyl, imidazopyridinyl, indolyl, isoquinoliny, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrolopyridinyl, quinoliny, thiazolyl, thiophenyl và triazolyl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I cụ thể được ưu tiên trong đó Z^1 là heteroaryl có thể được nói đến là hợp chất trong đó Z^1 là benzimidazol-2-yl, 1,4-benzodioxin-2-yl, benzoxazol-2-yl, furan-2-yl, imidazol-1-yl, imidazol-4-yl, imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl, indol-3-yl, indol-5-yl, isoquinolin-4-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2-oxazol-4-yl, pyrazin-3-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-4-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 5*H*,6*H*,7*H*-pyrolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl, thiazol-5-yl, thiophen-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl và 1,2,4-triazol-3-yl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 .

Hợp chất có công thức I đặc biệt được ưu tiên hơn có thể được nói đến là hợp chất trong đó W^6 là -F, -Cl, -Br, -CH₃, xyclopropyl, -CF₃, -CN, -NH₂, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂ và -S(O)₂N(CH₃)₂.

Trong một phương án, hợp chất theo sáng chế được chọn từ hợp chất của Ví dụ 1-454

Như đã nói đến ở trên đây, hợp chất theo sáng chế được chỉ ra dưới dạng được phẩm. Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, như được xác định ở trên đây, để sử dụng làm được phẩm.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, như được xác định ở trên đây, được đề xuất để sản xuất để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Mặc dù hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính được lý, một số dẫn xuất được dụng (ví dụ “được bảo vệ”) của hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại hoặc được điều chế mà có thể không có hoạt tính này, nhưng có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa hoặc qua miệng và sau đó được chuyển hóa trong cơ thể để tạo thành hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất này (có thể có một số hoạt tính được lý, với điều kiện là hoạt tính này là thấp đáng kể so với của hợp chất “hoạt tính” mà chúng được chuyển hóa thành) do đó có thể được mô tả là “tiền được chất” của hợp chất theo sáng chế.

“Tiền được chất của hợp chất theo sáng chế” bao gồm hợp chất tạo thành hợp chất theo sáng chế, ở lượng phát hiện được bằng thử nghiệm, trong khoảng thời gian đã xác định, sau khi dùng trong hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa). Tất cả các tiền được chất của hợp chất theo sáng chế đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hơn nữa, một số hợp chất theo sáng chế có thể có ít hoặc không có hoạt tính được như vậy, nhưng có thể được dùng qua miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa và sau đó được chuyển hóa trong cơ thể thành dạng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính được như vậy. Các hợp chất này (cũng bao gồm hợp chất có thể có hoạt tính được nhất định, nhưng hoạt tính này thấp hơn đáng kể hoạt tính của hợp chất “hoạt tính” theo sáng chế mà chúng được chuyển hóa thành), cũng có thể được mô tả là “tiền được chất”.

Do đó, hợp chất theo sáng chế là hữu dụng bởi vì chúng có được tính, và/hoặc được chuyển hóa trong cơ thể sau khi dùng qua đường miệng hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa để tạo thành hợp chất có được tính.

Được nói đến ở đây là hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị ung thư. Nhằm mục đích của bản mô tả này, và để tránh nghi ngờ, thuật ngữ “điều trị” bao gồm điều trị, về bản chất, ngăn ngừa và phòng bệnh.

Theo phương án biến đổi, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Tốt hơn nếu bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh ung thư mô mềm: sacôm (ung thư mạch máu, ung thư xơ, sacôm cơ vân, sacôm mỡ), u niêm, u cơ vân, u mỡ, u xơ và u quái; phổi: ung thư biểu mô cuống phổi (tế bào vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, ung thư tuyến), ung thư biểu mô phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, sacôm, u lympho, u mô thừa thuộc sụn, u trung biểu mô; Dạ dày-ruột non: thực quản (tế bào vảy ung thư biểu bì, ung thư tuyến, sacôm cơ trơn, u lympho), dạ dày (ung thư biểu bì, u lympho, sacôm cơ trơn), tuyến tụy (ung thư tuyến ống, u đảo tụy, u tụy glucagon, ung thư dạ dày, khối u tế bào ưa bạc, vipoma), ruột non (ung thư tuyến, u lympho, khối u tế bào ưa bạc, sacôm Kaposi, u mềm cơ trơn, u mạch, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột già (ung thư tuyến, u tuyến tiểu quản, u tuyến có lông, u mô thừa, u mềm cơ trơn); Đường sinh dục: thận (ung thư tuyến, khối u Wilm [chứng nhiễm canxi thận], u lympho, bệnh bạch cầu), bàng quang và niệu đạo (tế bào vảy ung thư biểu bì, ung thư biểu bì tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến), tuyến tiền liệt (ung thư tuyến, sacôm), tinh hoàn (u tinh, u quái, ung thư biểu bì phôi thai, u quái ác tính, ung thư dạ con, sacôm, ung thư biểu mô tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, đa u tuyến, u mỡ); Gan: ung thư gan (ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư đường mật, ung thư nguyên bào gan, ung thư mạch máu, u tuyến tế bào gan, u mạch; Xương: ung thư xương (ung thư xương tạo xương), ung thư xơ, ung thư tế bào mô xơ ác tính, ung thư sụn ác tính, sacôm Ewing, u lympho ác tính (sacôm tế bào lưới), bệnh đa u tủy xương, u nguyên sống tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (lỗi xương sụn), bấu sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ nhầy sụn, u xương dạng xương và u tế bào khổng lồ; Hệ thần kinh: sọ (u xương, u mạch, u hạt, u vàng, bệnh viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm màng não, chứng tăng sinh thần kinh đệm), não (u bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não thất, u mầm [u tuyến tủy], nhiều dạng u

nguyên bào đệm, u thần kinh đệm ít nhánh, u bao sợi thần kinh, u nguyên bào võng mạc, khối u bẩm sinh), u xơ thần kinh tùy sống, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm); phụ khoa: dạ con (ung thư biểu mô áo niêm mạc tử cung), cổ tử cung (ung thư biểu mô cổ tử cung, loạn sản cổ tử cung tiền u), buồng trứng (ung thư biểu mô buồng trứng [ung thư nang tuyến thanh dịch, ung thư tuyến biểu mô màng nhầy, ung thư biểu bì không phân loại], u tế bào màng-hạt, u tế bào Sertoli- Leydig, u nghịch mầm, u quái ác tính), âm hộ (tế bào vảy ung thư biểu bì, ung thư trong biểu mô, ung thư tuyến, ung thư xơ, u melanin), âm đạo (ung thư biểu mô tế bào sáng, tế bào vảy ung thư biểu bì, sacôm dạng chùm (sacôm phôi cơ vân], (ung thư biểu bì) ống dẫn trứng; Huyết học: tủy xương và máu (bệnh bạch cầu dạng tủy [cấp tính và mạn tính], bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh tăng sinh tủy xương, bệnh đa u tủy xương, hội chứng loạn sinh tủy), bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin [u lympho ác tính]; Da: u melanin ác tính, ung thư biểu bì tế bào đáy, ung thư biểu bì tế bào vảy, sacôm Kaposi, novu loạn sản (nốt ruồi không điển hình), u mỡ, u mạch, u da lành tính, sẹo lồi; u sợi thần kinh và tuyến thượng thận: u nguyên bào thần kinh. Thuật ngữ "tế bào ung thư" như được nói đến ở đây, bao gồm tế bào bị ảnh hưởng bởi bất kỳ một trong các tình trạng được xác định ở trên.

Theo một số phương án của sáng chế, bệnh ung thư là ung thư khối u rắn.

Theo một số phương án của sáng chế, bệnh ung thư được chọn từ ung thư tuyến tụy, ung thư buồng trứng và ung thư đại trực tràng.

Theo một số phương án của sáng chế, bệnh ung thư là được chọn từ ung thư đại trực tràng (bao gồm đột biến Ras), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, và u thần kinh đệm.

Theo một số phương án của sáng chế, bệnh ung thư được chọn từ ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư vú di căn, ung thư tuyến tụy, ung thư gan mật (bao gồm ung thư tế bào gan, ung thư ống mật và ung thư đường mật), và ung thư dạ dày.

Theo một số phương án của sáng chế, bệnh ung thư được chọn từ ung thư đại trực tràng (bao gồm Đột biến Ras), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không

nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư gan mật (bao gồm ung thư tế bào gan, ung thư ống mật và ung thư đường mật), ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, và ung thư biểu bì tế bào vảy đầu và cổ.

Theo một số phương án của sáng chế, bệnh ung thư được chọn từ bệnh bạch cầu (bao gồm bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính, và bệnh bạch cầu lympho mạn tính), u lympho (bao gồm u lympho tế bào lớp vỏ, u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin), và ung thư tuyến tiền liệt.

Hợp chất theo sáng chế thường được dùng qua đường miệng, trong tĩnh mạch, dưới da, trong má, trực tràng, qua da, qua mũi, qua khí quản, qua phế quản, dưới lưỡi, trong mũi, khu trú, bằng con đường ngoài đường tiêu hóa khác bất kỳ hoặc thông qua xông, ở dạng liều được dụng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình nhưng tốt hơn nếu được sử dụng ở dạng bào chế/dược phẩm đã biết, bao gồm viên nén, viên nang hoặc cồn ngọt để sử dụng qua miệng, thuốc đạn để dùng qua đại trực tràng, dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng để dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc trong cơ, và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế (nghĩa là hợp chất ức chế MTH1) có thể được dùng ở dạng viên nén hoặc viên nang, ví dụ, viên nang giải phóng theo thời gian có thể được dùng qua miệng. Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng lỏng và có thể được dùng qua miệng hoặc tiêm. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể ở dạng thuốc đạn, hoặc, kem, gel và bột, ví dụ có thể dùng trên da. Ngoài ra, chúng có thể ở dạng xông hoặc dùng qua mũi.

Chế phẩm/dạng bào chế này có thể được bào chế theo thực hành dược học tiêu chuẩn và/hoặc được chấp nhận.

Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất dạng bào chế/chế phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế, như được xác định ở trên đây, tùy ý trong hỗn hợp với chất bổ trợ, chất pha loãng và/hoặc chất mang được dụng. Dạng bào

chế/chế phẩm có thể sử dụng trong điều trị, ngăn ngừa và/hoặc phòng bệnh ung thư và bệnh có lợi ích từ việc ức chế MTH1.

Phụ thuộc vào tiềm năng và tính chất vật lý của hợp chất theo sáng chế (nghĩa là thành phần hoạt tính), dược phẩm có thể được nói đến bao gồm các dược phẩm trong đó thành phần hoạt tính có mặt ở ít nhất 1% (hoặc ít nhất 10%, ít nhất 30% hoặc ít nhất 50%) trọng lượng. Tức là, tỷ lệ thành phần hoạt tính so với thành phần khác (nghĩa là thêm chất hỗ trợ, chất pha loãng và chất mang) của dược phẩm ít nhất là 1:99 (hoặc ít nhất là 10:90, ít nhất là 30:70 hoặc ít nhất là 50:50) theo trọng lượng.

Sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm, như được xác định ở trên đây, quy trình này bao gồm việc kết hợp hợp chất theo sáng chế, như được xác định ở trên đây, hoặc muối dược dụng của chúng với chất hỗ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

“Bệnh nhân” bao gồm bệnh nhân là động vật có vú (bao gồm con người).

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” chỉ lượng hợp chất tạo ra tác dụng điều trị trên bệnh nhân được điều trị. Tác dụng có thể là khách quan (nghĩa là đo được bằng một số xét nghiệm hoặc chất đánh dấu) hoặc chủ quan (nghĩa là đối tượng cho thấy hoặc cảm thấy tác dụng).

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với chất trị liệu khác hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh sáng chế đề xuất sản phẩm kết hợp chứa:

- (A) hợp chất theo sáng chế, như được xác định ở trên đây; và
 - (B) chất trị liệu khác hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư,
- trong đó mỗi thành phần (A) và (B) được bào chế dưới dạng hỗn hợp với chất hỗ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Các sản phẩm kết hợp như vậy cung cấp cho việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong hỗn hợp với chất trị liệu khác, và do đó có thể được thể hiện hoặc dưới dạng chế phẩm riêng biệt, trong đó ít nhất một trong số các chế phẩm đó chứa hợp chất theo sáng chế, và ít nhất một chế phẩm chứa chất trị liệu khác, hoặc có thể được thể hiện (nghĩa là được bào chế) dưới dạng chế phẩm kết hợp (nghĩa là được thể hiện như một chế phẩm đơn chứa hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu khác).

Do đó, sáng chế còn đề xuất:

(1) dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, như được xác định ở trên đây, chất trị liệu khác mà hữu dụng trong điều trị ung thư, và chất bổ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng; và

(2) bộ kit của các phần chứa các thành phần:

(a) dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, như được xác định ở trên đây, trong hỗn hợp với chất bổ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng; và

(b) dược phẩm chứa chất trị liệu khác mà hữu dụng trong điều trị ung thư trong hỗn hợp với chất bổ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng,

mà mỗi thành phần (a) và (b) được cung cấp dưới dạng phù hợp để sử dụng kết hợp với thành phần khác.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình tạo ra sản phẩm kết hợp như được xác định ở trên đây, quy trình này bao gồm việc kết hợp hợp chất theo sáng chế, như được xác định ở trên đây, hoặc muối dược dụng của chúng với chất trị liệu khác mà hữu dụng trong điều trị ung thư, và ít nhất một chất bổ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Đối với thuật ngữ “cho kết hợp”, ý của các tác giả là hai thành phần được làm cho phù hợp để sử dụng kết hợp với nhau.

Do đó, liên quan tới quy trình tạo ra bộ kit của các phần như được xác định ở trên đây, bằng cách cho hai thành phần “kết hợp với” nhau, các tác giả bao hàm rằng hai thành phần của bộ kit của các phần có thể:

- (i) được cung cấp dưới dạng chế phẩm riêng biệt (nghĩa là độc lập với nhau), mà sau đó được cho sử dụng cùng nhau trong phương pháp trị liệu kết hợp; hoặc
- (ii) được đóng gói và có mặt cùng nhau dưới dạng các thành phần riêng biệt của “gói kết hợp” để dùng kết hợp với mỗi thành phần khác trong phương pháp trị liệu kết hợp.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với các liều lượng khác nhau. Liều lượng dùng qua đường miệng, đường phổi và khu trú (và liều lượng dưới da, mặc dù các liều lượng này có thể thấp hơn tương đối) có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg thể trọng mỗi ngày (mg/kg/ngày) đến 100 mg/kg/ngày, tốt hơn là trong khoảng từ 0,01 đến 10 mg/kg/ngày, và tốt hơn nữa là trong khoảng từ 0,1 tới khoảng 5,0 mg/kg/ngày. Ví dụ, đối với việc sử dụng qua đường miệng, chế phẩm thường chứa khoảng từ 0,01mg đến 2000mg, ví dụ khoảng từ 0,1mg đến 500mg, hoặc khoảng từ 1mg đến 100mg thành phần hoạt tính. Đối với việc sử dụng trong tĩnh mạch, liều lượng được ưu tiên nhất sẽ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 mg/kg/giờ trong quá trình truyền tốc độ ổn định. Thuận lợi là, các hợp chất có thể được sử dụng với liều lượng đơn hằng ngày, hoặc liều tổng hàng ngày có thể được sử dụng thành các liều chia nhỏ gồm hai, ba hoặc bốn lần hằng ngày.

Trong sự kiện bất kỳ, bác sĩ, hoặc người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, sẽ có khả năng xác định liều lượng thực tế mà sẽ phù hợp nhất cho từng bệnh nhân, mà có thể thay đổi về con đường sử dụng, kiểu và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, cũng như loài, độ tuổi, giới tính, chức năng thận, chức năng gan và đáp ứng của bệnh nhân cụ thể được điều trị. Các liều lượng nêu trên là minh họa của các trường hợp trung bình; đương nhiên, có thể có các trường hợp riêng trong đó khoảng liều lượng cao hơn hoặc thấp hơn là thích đáng, và như vậy là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể còn có ưu điểm là, chúng có thể có hiệu quả hơn, ít độc hơn, có hoạt tính lâu dài hơn, có tiềm năng hơn, tạo ra ít tác dụng phụ hơn, được hấp thu dễ dàng hơn, và/hoặc có profin dược động học tốt hơn (ví dụ tính sinh khả dụng cho đường miệng cao hơn và/hoặc độ thanh thải thấp hơn), và/hoặc có các tính chất dược học, vật lý, hoặc hóa học hữu dụng khác so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật trước đó, dù để sử dụng trong các chỉ dẫn nêu trên hoặc các chỉ dẫn khác. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể có ưu điểm là chúng có hiệu quả hơn và/hoặc thể hiện các đặc tính thuận lợi *in vivo*.

Được bao gồm rằng phương pháp hoặc chế phẩm được mô tả ở đây có thể được thực hiện với bất kì phương pháp hoặc chế phẩm khác được mô tả ở đây.

Trừ khi có các chỉ dẫn khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được mô tả ở đây có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau đây, trong đó các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng.

aq	chứa nước
DMF	dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
MeOH	metanol
MeCN	axetonitril
Pd-C	paladi trên cacbon
sat.	bão hòa
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran

min.	phút
h.	giờ
Hunigs base	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DCM	diclometan
n-BuOH	butan-1-ol
iPrOH	propan-2-ol
NEt ₃	tretylamin
Boc	<i>tert</i> -butoxycacbonyl
	HATU (1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] pyridinium 3-oxid hexaflophosphat
NMP	<i>N</i> -metylpyrolidin
LCMS	sắc ký lỏng phun điện tử-khối phổ
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
NCS	N-closuxinimit
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0)
B(OMe) ₃	trimetylborat
n-BuLi	n-butyl lithi
MeI	iodometan
NaOMe	natri metoxit
CHCl ₃	cloform
MgSO ₄	magie sulphat khan
K ₂ CO ₃	kali cacbonat khan
NH ₄ OH	amoni hydroxit
Ac ₂ O	axetic anhydrit
POCl ₃	phospho oxyclorua

Vật liệu ban đầu và các chất phản ứng hóa học được xác định trong các quy trình tổng hợp được mô tả dưới đây là có bán trên thị trường, ví dụ từ Sigma-Aldrich, Fine Chemicals Combi-Blocks và các nhà cung cấp khác.

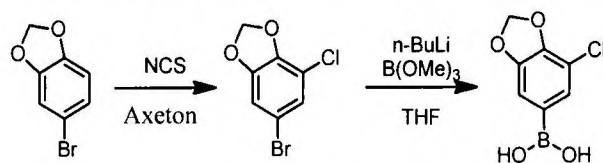
Trong trường hợp có sự khác nhau giữa danh pháp và các hợp chất bất kỳ được mô tả bằng sơ đồ, thì sẽ sử dụng theo sơ đồ (trừ khi bị ngược với các chi tiết thử

nghiệm bất kỳ có thể được đưa ra hoặc trừ khi nó là rõ ràng trong ngữ cảnh đó). Các hợp chất cuối cùng được gọi tên sử dụng phần mềm Marvin phiên bản 6.1.

Việc tinh sạch các hợp chất có thể được tiến hành sử dụng sắc ký cột silica gel hoặc HPLC pha đảo điều chế (cột ACE, gradien axit với MeCN-H₂O chứa 0,1% TFA hoặc cột XBridge, gradien cơ bản sử dụng MeCN-H₂O chứa amoni bicacbonat) để tạo ra sản phẩm dưới dạng bazơ tự do hoặc các muối axit trifloaxetic của chúng.

Chất trung gian 1

Axit (7-clo-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)boronic.



Bước 1: 6-brom-4-clo-2H-1,3-benzodioxol:

Thêm 1-clopyrrolidin-2,5-dion (73mg, 0,55mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-brom-2H-1,3-benzodioxol (60μL, 0,50mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (1mL). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký cột (Heptan/EtOAc 100% → 5:1) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (104mg, 89%). LCMS [M+H]⁺ 234; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,05 (1H, s), 6,93 (1H, s), 2,78 (2H, s).

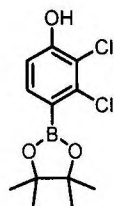
Bước 2: axit (7-clo-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)boronic:

Thêm n-BuLi (2,5M trong hexan, 265μL, 0,66mmol, 1,5 đương lượng), ở -78°C vào dung dịch chứa 6-brom-4-clo-2H-1,3-benzodioxol (104mg, 0,44mmol, 1 đương lượng) trong THF (5,8mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 30 phút, trước khi thêm B(OMe)₃ (248μL, 2,21mmol, 5 đương lượng). Để phản ứng ấm từ từ đến nhiệt độ phòng, thêm HCl 2N, và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, và làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄ và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột (Pentan/EtOAc 100% → 3:1) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (22mg, 25%). LCMS

$[M+H]^+$ 201; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 7,34 (1H, s), 6,81 (1H, s), 5,99 (2H, s).

Chất trung gian 2

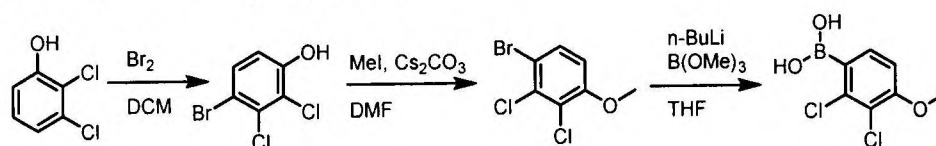
2,3-diclo-4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol.



Thêm, ở -78°C , $n\text{-BuLi}$ (2,5M trong hexan, 1,25mL, 3,10mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-brom-2,3-diclophenol (250mg, 1,03mmol, 1 đương lượng) trong THF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 30 phút, trước khi thêm 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (316 μL , 1,55mmol, 1,5 đương lượng). Để phản ứng ấm từ từ đến nhiệt độ phòng, thêm HCl 2N, và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, và làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột (Pentan/EtOAc 100% $\rightarrow$ 4:1) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (102mg, 34%). LCMS $[M+H]^+$ 289; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 7,47 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 1,36 (12H, s).

Chất trung gian 3

Axit (2,3-diclo-4-metoxyphenyl)boronic.



Bước 1: 4-Brom-2,3-diclophenol.

Thêm brom (348 μL , 6,75mmol, 1,1 đương lượng) ở 0°C , vào dung dịch chứa 2,3-diclophenol (1,0g, 6,13mmol, 1 đương lượng) trong DCM (4mL) trong 15 phút. Để phản ứng ấm đến nhiệt độ phòng trong 12 giờ. NMR thể hiện vật liệu ban đầu không phản ứng, thêm brom (0,33 đương lượng) ở 0°C và để phản ứng ấm đến nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Dừng phản ứng bằng cách thêm $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột (Pentan/EtOAc 100% $\rightarrow$ 25:1) để thu được sản phẩm mong muốn

dưới dạng chất rắn màu trắng (685mg, 46%). LCMS $[M+H]^+$ 239; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 10,98 (1H, s), 7,54 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

Bước 2: 1-Brom-2,3-diclo-4-metoxybenzen.

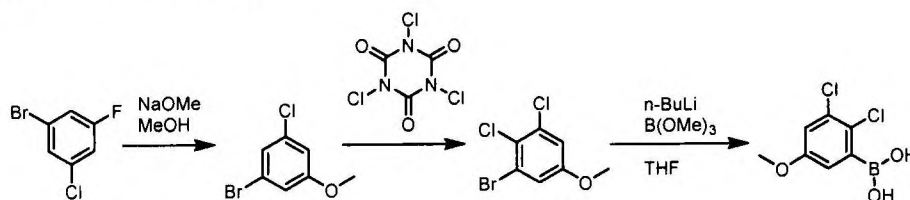
Thêm Cs_2CO_3 (538mg, 1,65mmol, 2 đương lượng) sau đó là iotmetan (208 μ L, 3,3mmol, 4 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-brom-2,3-diclophenol (200mg, 0,83mmol, 1 đương lượng) trong DMF (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 3 giờ. Dừng phản ứng bằng cách thêm H_2O , chiết bằng DCM, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột (Pentan/EtOAc 100% $\rightarrow$ 20:1) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (190mg, 89 %). LCMS $[M+H]^+$ 256; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7,47 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,88 (3H, s).

Bước 3: axit (2,3-diclo-4-metoxyphenyl)boronic.

Thêm $n-BuLi$ (2,5M trong hexan, 234 μ L, 0,59mmol, 1,5 đương lượng) ở -78°C vào dung dịch chứa 1-brom-2,3-diclo-4-metoxybenzen (100mg, 0,39mmol, 1 đương lượng) trong THF (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 30 phút, trước khi thêm $B(OMe)_3$ (218 μ L, 1,95mmol, 5 đương lượng). Để phản ứng ấm từ từ đến nhiệt độ phòng, thêm HCl 2N, và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, và làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột (Pentan/EtOAc 100% $\rightarrow$ 3:1) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (52mg, 59 %). LCMS $[M+H]^+$ 221; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 8,25 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 3,87 (3H, s).

Chất trung gian 4

Axit (2,3-diclo-5-metoxyphenyl)boronic.



Bước 1: 1-Brom-3-clo-5-metoxybenzen.

Xử lý 1-brom-3-clo-5-flobenzen (1g, 4,77mmol, 1 đương lượng) ở 0°C bằng natri metoxit (25% trong MeOH, 1,2mL, 5,71mmol, 1,2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 3 giờ. Cô đặc dung dịch dưới áp suất giảm, chiết sản phẩm thô bằng DCM, rửa bằng H₂O, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc. Sản phẩm thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (747mg, 71%). LCMS [M+H]⁺ 220; ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ_H 7,09 (1H, t, J = 1,7 Hz), 6,94 – 6,92 (1H, m), 6,83 – 6,80 (1H, m), 3,77 (3H, s).

Bước 2: 1-Brom-2,3-diclo-5-metoxybenzen.

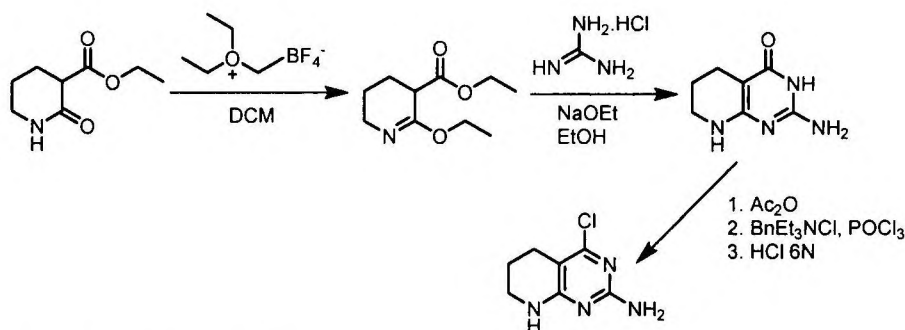
Thêm triclo-1,3,5-triazinan-2,4,6-trion (115mg, 0,49mmol, 0,36 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-brom-3-clo-5-metoxybenzen (300mg, 1,35mmol, 1 đương lượng) trong DMF (5mL) và khuấy phản ứng ở 50°C trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột (Heptan/EtOAc 100% → 20:1) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (253mg, 73%). LCMS [M+H]⁺ 254; ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ_H 7,09 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 3,0 Hz), 3,77 (3H, s).

Bước 3: Axit (2,3-diclo-5-metoxyphenyl)boronic.

Thêm n-BuLi (trong hexan 2,5M, 205μL, 0,51mmol, 1,5 đương lượng) ở -78°C vào dung dịch chứa 1-brom-2,3-diclo-5-metoxybenzen (87mg, 0,34mmol, 1 đương lượng) trong THF (4,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 30 phút, trước khi thêm B(OMe)₃ (191μL, 1,70mmol, 5 đương lượng). Để phản ứng ấm từ từ đến nhiệt độ phòng, thêm HCl 2N, và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, và làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄ và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (75mg, 100%). LCMS [M+H]⁺ 221.

Chất trung gian 5

4-clo-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-amin.



Bước 1: etyl 2-etoxy-3,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylat.

Thêm dung dịch chứa trietyloxoni tetraflororat (2,0g, 10,51mmol, 1,2 đương lượng) trong DCM (6,5mL) vào dung dịch chứa etyl 2-oxopiperidin-3-carboxylat (1,5g, 8,76mmol, 1 đương lượng) trong DCM (6,5mL) trong điều kiện N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Rót dung dịch vào nước (5mL) và để im trong 30 phút. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO₃, H₂O, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (1,2g, 66%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 4,15 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,00 – 3,98 (2H, m), 3,46 – 3,44 (2H, m), 3,18 – 3,16 (1H, m), 1,97 – 1,95 (2H, m), 1,68 – 1,66 (1H, m), 1,49 – 1,47 (1H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Bước 2: 2-Amino-3H,4H,5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-on.

Thêm dung dịch chứa natri etoxit (21% trong EtOH, 197μL, 2,51mmol, 2,5 đương lượng) vào hỗn hợp chứa etyl 2-etoxy-3,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylat (200mg, 1mmol, 1 đương lượng) và guanidin hydroclorua (96mg, 1mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (2mL). Khuấy hồi lưu hỗn hợp phản ứng qua đêm. Loại bỏ dung môi dưới chân không và làm khô chất rắn thu được để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (116mg, hiệu suất 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 9,89 (1H, br s), 6,18 (1H, br s), 6,10 (2H, br s), 3,10 – 3,08 (2H, m), 2,20 – 2,18 (2H, m), 1,61 – 1,59 (2H, m).

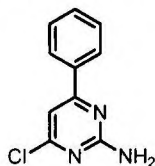
Bước 3: 4-clo-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-amin.

Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa 2-amino-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on và axetic anhydrit trong 1 giờ cho đến khi phản ứng hoàn toàn khi theo dõi bằng LCMS. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và xử lý phần cặn thu được bằng benzyltrietylmoni clorua (547mg, 2,4mmol, 2 đương lượng) và POCl₃

(671 μ L, 7,2mmol, 6 đương lượng) và gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, thêm nước đá vào phần cặn và thêm HCl (6N, 5,5mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50°C qua đêm. Sau khi làm bay hơi dung môi, pha loãng phần cặn trong EtOAc và rửa bằng NaHCO_3 , nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 . Sau đó làm bay hơi lớp hữu cơ kết hợp và tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký cột (DCM/MeOH 98/2 200 mL, 95/5 100mL). Thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng bột màu vàng (45mg, 20%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8,09 – 8,03 (1H, br s), 3,28 – 3,26 (2H, m), 2,53 – 2,51 (2H, m), 1,81 – 1,79 (2H, m).

Chất trung gian 6

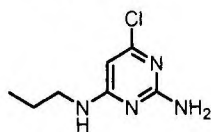
4-Clo-6-phenylpyrimidin-2-amin.



Hỗn hợp chứa 2-amino-4,6-diclopyrimidin (3g, 18,29mmol, 1 đương lượng), axit phenylboronic (2,45g, 20,12mmol, 1,1 đương lượng), K_2CO_3 (5,06 g, 36,6mmol, 2 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (700mg, 0,6mmol, 0,03 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong ống bịt kín ở 95°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được chạy qua cột silic đioxit sử dụng EtOAc làm chất rửa giải, cô đặc và tinh sạch bằng sắc ký cột (1:4 EtOAc/pentan) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (2,2g, 60%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8,27 – 8,20 (2H, m), 8,16 – 8,05 (3H, m), 7,19 (2H, s), 6,76 (1H, s).

Chất trung gian 7

6-Clo-4-N-propylpyrimidin-2,4-diamin.

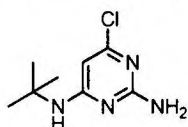


Dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (820mg, 5,0mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (40mL) được xử lý bằng propan-1-amin (5,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong 48 giờ. Làm mát hỗn hợp, cô đặc bằng cách làm bay hơi sau đó được

sắc ký nhanh trên silic đioxit để thu được sản phẩm dưới dạng dầu không màu (705 mg; 76%). LCMS $[M+H]^+$ 187.

Chất trung gian 8

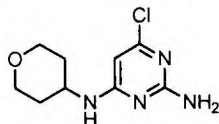
4-N-tert-butyl-6-clopyrimidin-2,4-diamin.



Thêm tert-butylamin (365mg, 5,0mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (645mg, 5,0mmol, 1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (820mg, 5,0mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (20mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95°C. Làm mát hỗn hợp và loại bỏ một số vật liệu ban đầu chưa phản ứng bằng cách lọc. Cô đặc sản phẩm lọc và phân căn được sắc ký nhanh trên silic đioxit để thu được sản phẩm (0,27g; 27%). LCMS $[M+H]^+$ 201.

Chất trung gian 9

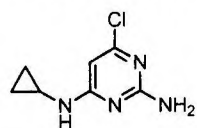
6-clo-4-N-(oxan-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin.



Thêm tetrahydro-2H-pyran-4-amin (303mg, 3,0mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (387mg, 3,0mmol, 1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (492mg, 3,0mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (20mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95°C. Làm mát hỗn hợp thu chất rắn kết tủa và rửa bằng nước để thu được sản phẩm (0,42g; 37%). LCMS $[M+H]^+$ 229.

Chất trung gian 10

6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin.

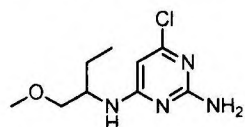


Thêm xyclopropanamin (80μL, 1,1mmol, 1,1 đương lượng) và bazơ Hünig (260μL, 1,5mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (164mg, 1,0mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng

qua đêm ở 95°C. Loại bỏ dung môi trong chân không. Pha loãng sản phẩm thô trong EtOAc và rửa bằng H₂O, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (152mg, 82%). LCMS [M+H]⁺ 185; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H 7,29 (1H, s), 6,38 (2H, s), 5,85 (1H, s), 3,52 (1H, s), 0,73 – 0,64 (2H, m), 0,53 – 0,35 (2H, m).

Chất trung gian 11

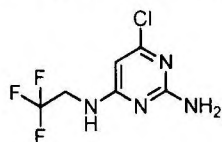
6-clo-4-N-(1-metoxibutan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin.



Thêm 1-metoxibutan-2-amin (315mg, 3,1mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (531 μL, 3,1mmol, 1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (500mg, 3,1mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95°C. Loại bỏ dung môi trong chân không. Pha loãng sản phẩm thô trong EtOAc và rửa bằng H₂O, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng đục (592mg, 84 %). LCMS [M+H]⁺ 231.

Chất trung gian 12

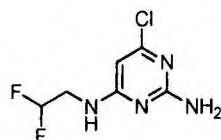
6-clo-4-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-2,4-diamin.



Thêm 2,2,2-trifloetanamin hydroclorua (149mg, 1,1mmol, 1,1 đương lượng) và NEt₃ (202mg, 2,0mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (164mg, 1,00mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 90°C. Loại bỏ dung môi trong chân không. Pha loãng sản phẩm thô trong EtOAc và rửa bằng H₂O, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (59mg, 26 %). LCMS [M+H]⁺ 227.

Chất trung gian 13

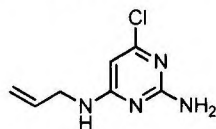
6-clo-4-N-(2,2-difloetyl)pyrimidin-2,4-diamin.



Thêm 2,2-difloethanamin hydroclorua (129mg, 1,1mmol, 1,1 đương lượng) và trietylamin (202mg, 2,0mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (164mg, 1,00mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 90°C. Loại bỏ dung môi trong chân không. Pha loãng sản phẩm thô trong EtOAc và rửa bằng H₂O, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (80mg, 38 %). LCMS [M+H]⁺ 209.

Chất trung gian 14

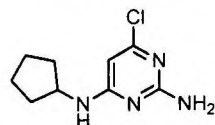
6-clo-4-N-(prop-2-en-1-yl)pyrimidin-2,4-diamin.



Thêm 2,2-difloetanamin hydroclorua (229μL, 3,04mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (584μL, 3,35mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (500mg, 3,04mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95 °C. Loại bỏ dung môi trong chân không. Pha loãng sản phẩm thô trong EtOAc và rửa bằng H₂O, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (471mg, 84%). LCMS [M+H]⁺ 185.

Chất trung gian 15

6-clo-4-N-xyclopentylpyrimidin-2,4-diamin.

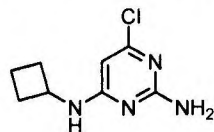


Thêm xyclopentanamin (301μL, 3,04mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (584μL, 3,35mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (500mg, 3,04mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng

qua đêm ở 95°C. Loại bỏ dung môi trong chân không. Pha loãng sản phẩm thô trong EtOAc và rửa bằng H₂O, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bột màu nâu (620mg, định lượng). LCMS [M+H]⁺ 213.

Chất trung gian 16

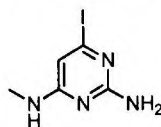
6-clo-4-N-xyclobutylpyrimidin-2,4-diamin.



Thêm xyclobutanamin (130μL, 1,52mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (292μL, 1,72mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (250mg, 1,52mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95°C. Loại bỏ dung môi trong chân không. Pha loãng sản phẩm thô trong EtOAc và rửa bằng H₂O, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (248mg, 80%). LCMS [M+H]⁺ 199.

Chất trung gian 17

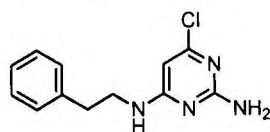
6-iot-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.



Thêm natri iotua (7,9g, 52,8mmol, 5,6 đương lượng) và hydro iotua (15mL) vào hỗn dịch chứa 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (1,5g, 9,43mmol, 1 đương lượng) trong axeton (6,2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 12 giờ. Lọc bỏ chất rắn, hòa tan trong EtOAc, rửa bằng NaHCO₃, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu cam (1,7g, 73%). LCMS [M+H]⁺ 251; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 6,27 (1H, s), 2,80 (3H, s).

Chất trung gian 18

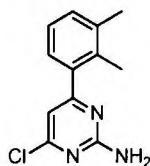
6-clo-4-N-(2-phenyletyl)pyrimidin-2,4-diamin.



Thêm 2-phenyletanamin (75 μ L, 0,60mmol, 1,1 đương lượng) và bazơ Hünig (100 μ g, 0,60mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (66mg, 0,40mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (2,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 95°C trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Pha loãng sản phẩm thô trong EtOAc và rửa bằng H₂O, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (88mg, 88%). LCMS [M+H]⁺ 249.

Chất trung gian 19

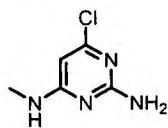
4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin.



Hỗn hợp chứa 2-amino-4,6-diclopyrimidin (0,82g, 5,0mmol, 1 đương lượng), axit 2,3-dimethylphenylboronic (0,75g, 5,0mmol, 1 đương lượng), K₂CO₃ (1,38g, 10,0mmol, 2 đương lượng) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,12g, 0,10mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20mL) và nước (5mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp được chạy qua chốt silic đioxit sử dụng EtOAc làm chất rửa giải, cô đặc và tinh sạch bằng sắc ký cột (1:4 EtOAc/pentan) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,76g, 65%). LCMS [M+H]⁺ 234; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,21 - 7,29 (1H, m), 7,20 - 7,09 (2H, m), 6,70 (1H, s), 2,34 (3H, s), 2,23 (3H, s).

Chất trung gian 20

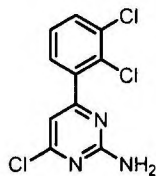
4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin.



Hỗn hợp chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (3,28g, 20,0mmol), metanamin (12,0mL, 24,0mmol; dưới dạng dung dịch 2M trong metanol) và bazơ Hünig trong n-butanol (20mL) được gia nhiệt ở 95°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp và sản phẩm thô được đưa vào EtOAc (300mL) và rửa bằng nước (3 x 150mL). Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng sẫm (2,90g, 91%). LCMS [M+H]⁺ 159.

Chất trung gian 21

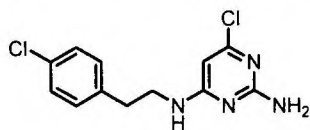
6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.



Hỗn hợp chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (0,50g, 3,05mmol), axit (2,3-diclophenyl)boronic (0,64g, 3,35mmol), natri cacbonat (0,65g, 6,10mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,088g, 0,076mmol) trong 1,4-dioxan/nước (30mL; 4:1) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua chót silic đioxit (EtOAc) và sau đó cô đặc. Tinh sạch bằng sắc ký cột (1:4→1:3 EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,26g, 31%). LCMS $[M+H]^+$ 274; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 6,89 (1H, s) 7,33 (2H, br s) 7,44 - 7,52 (2H, m) 7,71 - 7,81 (1H, m).

Chất trung gian 22

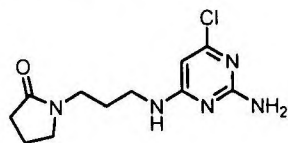
6-Clo-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.



Hỗn hợp chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (0,50g, 3,05mmol), 2-(4-clophenyl)etan-1-amin (0,56mL, 3,96mmol) và bazơ Hünig (0,80mL, 4,57mmol) trong n-butanol (5mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp và sản phẩm thô được đưa vào EtOAc (50mL) và rửa bằng nước (3 x 40mL). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng sẫm (0,61g, 71%). LCMS $[M+H]^+$ 283.

Chất trung gian 23

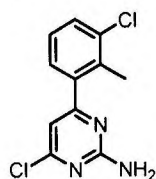
1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-on.



Hỗn hợp chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (1,64g, 10,0mmol), 1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-on (1,96mL, 14,0mmol) và bazơ Hünig (2,61mL, 15,0mmol) trong n-butanol (20mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp và sản phẩm thô được đưa vào EtOAc (300mL) và rửa bằng nước (3 x 150mL). Kết hợp lớp hữu cơ và chiết bằng EtOAc (2 x 200mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên MgSO₄, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng sẫm (1,63g, 60%). LCMS [M+H]⁺ 270.

Chất trung gian 24

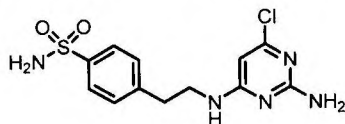
4-clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin.



Hỗn hợp đã khuấy chứa axit 2-amino-4,6-diclopyrimidin (0,50g, 3,1mmol), 3-clo-2-metylphenylboronic (0,57g, 3,4mmol), Na₂CO₃ (1,0g, 9,8mmol), paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (88mg, 0,076mmol), dioxan (22mL) và nước (8mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và thêm EtOAc (20mL) vào chất rắn còn lại và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄ và loại bỏ trong chân không. Tinh sạch vật liệu thô bằng sắc ký nhanh (1:4 EtOAc/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (365mg, 47%). LCMS [M+H]⁺ 254; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H ppm 7,52 - 7,56 (1 H, dd, J₁ = 6,5 Hz, J₂ = 2,5 Hz) 7,30 - 7,33 (2 H, m) 7,26 (2 H, s) 6,79 (1 H, s) 2,32 (3 H, s).

Chất trung gian 25

4-{2-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]etyl}benzen-1-sulfonamit.

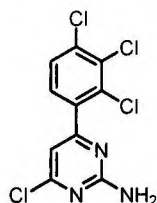


Thêm bazơ Hünig (1,0mL, 5,7mmol) vào hỗn dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (800mg, 4,9mmol) và 4-(2-aminoetyl)benzensulfonamit (980mg, 4,9mmol) trong 2-propanol (10mL), và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp thu được trong 15 giờ. Sau đó rót hỗn

hợp vào trong NaHCO_3 (aq) và chiết ba lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp và cô đặc và tinh sạch hỗn hợp thô bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} ppm 7,80 - 7,85 (m, 2 H), 7,41 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 5,76 - 5,81 (m, 1 H), 3,54 - 3,64 (m, 2 H), 2,95 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H).

Chất trung gian 26

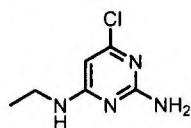
4-clo-6-(2,3,4-triclophenyl)pyrimidin-2-amin.



Hỗn hợp chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (82mg, 0,50mmol), axit (2,3,4-triclophenyl)-boronic (113mg, 0,50 mmol), natri cacbonat (138mg, 1,0mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (14mg, 0,013mmol) trong 1,4-dioxan/nước (8mL; 4:1) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chạy qua chót silic đioxit (EtOAc) và sau đó cô đặc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.

Chất trung gian 27

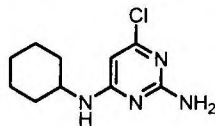
6-clo-4-N-etylpyrimidin-2,4-diamin



Thêm etanamin (2M, 3,0mL, 6,09mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (1,17mL, 6,70mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (1g, 6,09mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (18mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95°C . Thêm etanamin (1 đương lượng) và khuấy phản ứng qua đêm ở 95°C cho đến khi tiêu thụ hết vật liệu ban đầu (2 lần thêm). Loại bỏ dung môi trong chân không. Sản phẩm thô được đưa vào EtOAc và H_2O . Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc và một lần bằng $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}$ (3:1). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 173; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5,76 (1H, s), 4,79 (3H, br s), 3,26 (2H, br s), 1,20 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Chất trung gian 28

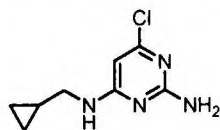
6-clo-4-N-xyclohexylpyrimidin-2,4-diamin.



Thêm xyclohexanamin (698 μ L, 6,09mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (1,17mL, 6,70mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (1g, 6,09mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (18mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95°C. Thêm xyclohexanamin (1 đương lượng) và khuấy phản ứng qua đêm ở 95°C cho đến khi tiêu thụ hết vật liệu ban đầu (2 lần thêm). Loại bỏ dung môi trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong EtOAc và H₂O. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc và một lần bằng CHCl₃/iPrOH (3:1). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H]⁺ 227; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H 5,73 (1H, s), 4,97 (2H, s), 4,79 (1H, br s), 3,45 (1H, br s), 1,97 – 1,92 (2H, m), 1,74 – 1,69 (2H, m), 1,63 – 1,58 (1H, m), 1,39 – 1,32 (2H, m), 1,22 – 1,10 (2H, m).

Chất trung gian 29

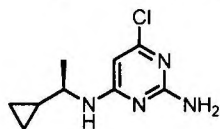
6-clo-4-N-(xyclopropylmetyl)pyrimidin-2,4-diamin.



Thêm xyclopropylmetanamin (131 μ L, 6,09mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (292 μ L, 6,70mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (250mg, 1,52mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (4,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95°C. Loại bỏ dung môi trong chân không. Sản phẩm thô được đưa vào EtOAc và H₂O. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc và một lần bằng CHCl₃/iPrOH (3:1). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H]⁺ 199; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H 5,75 (1H, s), 4,92 (3H, br s), 3,07 (2H, s), 1,04 – 0,96 (1H, m), 0,55 – 0,49 (2H, m), 0,23 – 0,19 (2H, m).

Chất trung gian 30

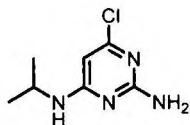
6-clo-4-N-[(1R)-1-xyclopropylethyl]pyrimidin-2,4-diamin.



Thêm (1R)-1-xyclopropylethan-1-amin (141 μ L, 6,09mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (292 μ L, 6,70mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (250mg, 1,52mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (4,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95°C. Loại bỏ dung môi trong chân không. sản phẩm thô được đưa vào EtOAc và H₂O. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc và một lần bằng CHCl₃/ⁱPrOH (3:1). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (321mg, 99%). LCMS [M+H]⁺ 213; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H 5,71 (1H, s), 4,97 (2H, s), 4,86 (1H, br s), 3,23 (1H, s), 1,19 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,89 – 0,81 (1H, m), 0,52 – 0,41 (2H, m), 0,31 – 0,25 (1H, m), 0,23 – 0,18 (1H, m).

Chất trung gian 31

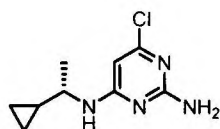
6-clo-4-N-(propan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin.



Thêm propan-2-amin (262 μ L, 6,09mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (584 μ L, 6,70mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (500mg, 3,05mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (9mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95°C. Loại bỏ dung môi trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong EtOAc và H₂O. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc và một lần bằng CHCl₃/ⁱPrOH (3:1). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (569mg, 99%). LCMS [M+H]⁺ 187; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H 5,74 (1H, s), 4,76 (2H, s), 4,60 (1H, br s), 3,85 (1H, br s), 1,19 (3H, s), 1,18 (3H, s).

Chất trung gian 32

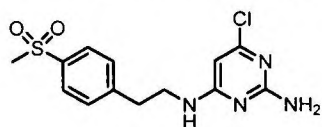
6-clo-4-N-[(1S)-1-xyclopropylethyl]pyrimidin-2,4-diamin.



Thêm (1S)-1-cyclopropyletan-1-amin (141 μ L, 6,09mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig (292 μ L, 6,70mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (250mg, 1,52mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (4,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95°C. Loại bỏ dung môi trong chân không. Sản phẩm thô được đưa vào EtOAc và H₂O. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc và một lần bằng CHCl₃/iPrOH (3:1). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn là dầu không màu (296mg, 91%). LCMS [M+H]⁺ 213; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H 5,71 (1H, s), 4,99 (2H, s), 4,89 (1H, br s), 3,23 (1H, s), 1,19 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,88 – 0,81 (1H, m), 0,50 – 0,40 (2H, m), 0,31 – 0,25 (1H, m), 0,23 – 0,17 (1H, m).

Chất trung gian 33

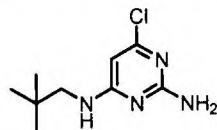
6-clo-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.



Hỗn hợp chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (500mg, 3,0mmol), 2-(4-metylsulfonylphenyl)etanamin (600mg, 3,0mmol) và bazơ Hünig (0,63mL, 3,6mmol) trong 2-propanol (10mL) được gia nhiệt hồi lưu trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong NaHCO₃ (aq) và chiết ba lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp và cô đặc. Tinh sạch hỗn hợp thô bằng sắc ký cột thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. LCMS [M+H]⁺ 327; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 5,77 (s, 1 H), 4,80 - 4,89 (m, 2 H), 4,69 - 4,79 (m, 1 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,00 (t, J=6,8 Hz, 2 H).

Chất trung gian 34

6-clo-4-N-(2,2-dimetylpropan-1-amin)pyrimidin-2,4-diamin.

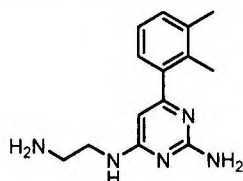


Thêm 2,2-dimetylpropan-1-amin (6,09mmol, 1 đương lượng) và bazơ Hünig

(292 μ L, 6,70mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (250mg, 1,52mmol, 1 đương lượng) trong n-BuOH (9mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 95°C. Loại bỏ dung môi trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong EtOAc và H₂O. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc và một lần bằng CHCl₃/ⁱPrOH (3:1). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+H]⁺ 215; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H 5,94 (1H, s), 3,24 (2H, br s), 0,98 (9H, s).

Chất trung gian 35

4-N-(2-aminoethyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.



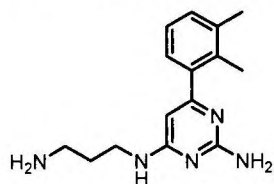
Bước 1: Thêm tert-butyl N-(2-aminoethyl)cacbammat (586mg, 3,66mmol) vào hỗn dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (500mg, 3,05 mmol) và bazơ Hünig (0,80mL) trong 2-propanol (3,0mL) và khuấy hỗn hợp ở 150°C trong 15 phút. Hỗn hợp thô được rót vào trong NaHCO₃ (aq) và chiết ba lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp và cô đặc. Tinh sạch bằng sắc ký cột (0→10% MeOH trong DCM) thu được tert-butyl N-[2-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]etyl]cacbammat (850mg, 2,95mmol).

Bước 2: tert-Butyl N-[2-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]etyl]cacbammat (850mg, 2,95mmol), axit (2,3-dimethylphenyl)boronic (532mg, 3,55 mmol), paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (34mg, 0,030mmol), và K₂CO₃ (1020mg, 7,39mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10mL) và H₂O (2,0mL). Lọ được sục nitơ và khuấy hỗn hợp thu được ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp thô được rót vào trong NaHCO₃ (aq) và chiết ba lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp và cô đặc. Tinh sạch bằng sắc ký cột (0→10% MeOH trong DCM) thu được tert-butyl N-[2-[[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino]etyl]cacbammat (770mg, 2,15mmol).

Bước 3: tert-Butyl N-[2-[[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl]cacbamat (770mg, 2,15 mmol) được hòa tan trong TFA (6mL) và khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó TFA được chưng loại bỏ. Tinh sạch bằng sắc ký cột (5→30% MeOH [chứa 1 v/v% NH₄OH] trong DCM) thu được 4-N-(2-aminoethyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (500mg, 1,94mmol). LCMS [M+H]⁺ 258.

Chất trung gian 36

4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.



Bước 1: Lọ được nạp 4,6-diclopyrimidin-2-amin (500mg, 3,0mmol) và tert-butyl N-(2-aminopropyl)cacbamat (640mg, 3,7mmol). Sau đó, thêm 2-propanol (3,0mL) và bazơ Hünig (0,80mL) và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở 150°C sử dụng bức xạ vi sóng trong 15 phút. Sau đó cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng sắc ký cột (2→10% MeOH trong DCM) để thu được tert-butyl N-[3-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]propyl]-cacbamat (788mg, 2,61mmol).

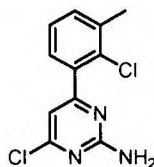
Bước 2: axit tert-Butyl N-[3-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]propyl]cacbamat (790mg, 2,6mmol), (2,3-dimethylphenyl)boronic (470mg, 3,1mmol), paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (60mg, 0,050mmol), và K₂CO₃ (720mg, 5,2mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (6,0mL) và H₂O (1,5mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở 90°C trong 16 giờ và sau đó rót vào H₂O và chiết ba lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp và cô đặc. Tinh sạch bằng sắc ký cột (1→10% MeOH trong DCM) thu được tert-butyl N-[3-[[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino]propyl]cacbamat (800mg, 2,1mmol).

Bước 3: tert-Butyl N-[3-[[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino]propyl]cacbamat (800mg, 2,1mmol) được hòa tan trong TFA và gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Làm bay hơi TFA và phần cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (2→30% MeOH [chứa 1 v/v% NH₄OH] trong DCM) để thu được 4-N-(3-

aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (540mg, 2,0mmol). LCMS $[M+H]^+$ 272.

Chất trung gian 37

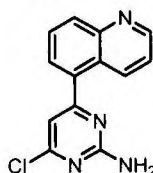
4-clo-6-(2-clo-3-metylphenyl)pyrimidin-2-amin.



Thêm axit (2-clo-3-metylphenyl)boronic (260mg, 1,52mmol, 1 đương lượng) sau đó là natri cacbonat (421mg, 3,05mmol, 2 đương lượng) và $Pd(PPh_3)_4$ (44mg, 0,04mmol, 0,025 đương lượng) vào hỗn dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (250mg, 1,52mmol, 1 đương lượng) trong dioxan/ H_2O (5mL, 4:1). Khuấy hỗn hợp thu được ở $90^\circ C$ trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Phần cặn được đưa vào trong DMF và tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng đục (166mg, 43%). LCMS $[M+H]^+$ 254; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7,32 – 7,28 (2H, m), 7,25 – 7,21 (1H, m), 6,92 (1H, s), 5,31 (2H, br s), 2,42 (3H, s).

Chất trung gian 38

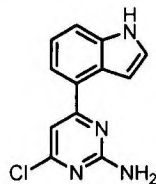
4-clo-6-(quinolin-5-yl)pyrimidin-2-amin.



Thêm axit (quinolin-5-yl)boronic (158mg, 0,91mmol, 1 đương lượng) sau đó là natri cacbonat (253mg, 1,83mmol, 2 đương lượng) và $Pd(PPh_3)_4$ (26mg, 0,020mmol, 0,025 đương lượng) vào hỗn dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (150mg, 0,91mmol, 1 đương lượng) trong dioxan/ H_2O (5mL, 4:1). Khuấy hỗn hợp thu được ở $90^\circ C$ trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và phần cặn được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (63mg, 27%). LCMS $[M+H]^+$ 257; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9,21 – 9,19 (2H, m), 8,62 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,30 – 7,99 (1H, m), 7,92 (1H, dd, $J = 7,2$ và 0,8 Hz), 7,81 – 7,77 (1H, m), 6,98 (1H, s), 5,40 (2H, br s).

Chất trung gian 39

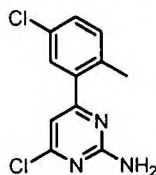
4-clo-6-(1H-indol-4-yl)pyrimidin-2-amin.



Thêm axit (1H-indol-4-yl)boronic (147mg, 0,91mmol, 1 đương lượng) sau đó là natri cacbonat (253mg, 1,83mmol, 2 đương lượng) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (26mg, 0,02mmol, 0,025 đương lượng) vào hỗn dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (150mg, 0,91mmol, 1 đương lượng) trong dioxan/ H_2O (5mL, 4:1). Khuấy hỗn hợp thu được ở 90°C trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và phần cặn được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (111mg, 50%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8,45 (1H, br s), 7,57 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 4,0$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,18 (1H, s), 7,00 – 6,99 (1H, m), 5,90 (2H, br s).

Chất trung gian 40

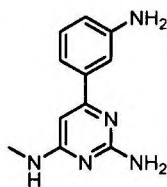
4-clo-6-(5-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin.



Thêm axit (5-clo-2-metylphenyl)boronic (155mg, 0,91mmol, 1 đương lượng) sau đó là natri cacbonat (253mg, 1,83mmol, 2 đương lượng) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (26mg, 0,02mmol, 0,025 đương lượng) vào vồn dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-2-amin (150mg, 0,91mmol, 1 đương lượng) trong dioxan/ H_2O (5 mL, 4:1). Khuấy hỗn hợp thu được ở 90°C trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và phần cặn được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng đục (98mg, 42%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7,35 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J = 8,4$ và $2,4$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,72 (1H, s), 5,30 (2H, br s), 2,34 (3H, s).

Chất trung gian 41

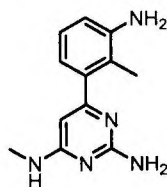
6-(3-aminophenyl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.



Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (5 %mol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin (1,00mmol), axit (3-aminophenyl)boronic (1,3 đương lượng), natri cacbonat (3,2 đương lượng), 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) trong ống. Bịt kín ống và gia nhiệt phản ứng ở 90°C trong 5 giờ và sau đó cô đặc. Sản phẩm thô được đưa vào etyl axetat và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfate, cô đặc và tinh sạch bằng sắc ký nhanh (0→15% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. LCMS $[M+H]^+$ 216.

Chất trung gian 42

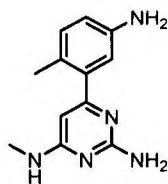
6-(3-amino-2-methylphenyl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.



Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (5 %mol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin (3,00mmol), axit (3-amino-2-methylphenyl)boronic (1,3 đương lượng), natri cacbonat (3,2 đương lượng), 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL). Bịt kín ống và gia nhiệt phản ứng ở 90°C trong 5 giờ. Cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng sắc ký cột (13% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. LCMS $[M+H]^+$ 230; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,88 (1 H, t, $J=7,71$ Hz), 6,71 - 6,81 (1 H, m), 6,61 (1 H, dd, $J=7,96, 1,14$ Hz), 6,44 (1 H, dd, $J=7,58, 1,01$ Hz), 5,90 (2 H, br, s), 5,64 (1 H, s), 4,83 (2 H, s), 2,75 (3 H, d, $J=4,55$ Hz), 1,98 (3 H, s).

Chất trung gian 43

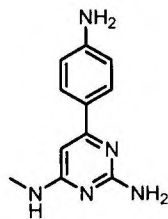
6-(5-amino-2-methylphenyl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.



Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (5 %mol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (3,0mmol), axit (5-amino-2-metylphenyl)boronic (1,3 đương lượng), natri cacbonat (3,2 đương lượng), 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) trong ống. Bịt kín ống và gia nhiệt phản ứng ở 90°C trong 5 giờ. Cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng sắc ký cột (13 % MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. LCMS $[M+H]^+$ 230.

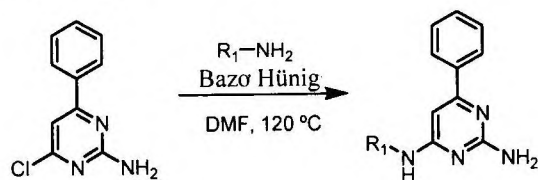
Chất trung gian 44

6-(4-aminophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

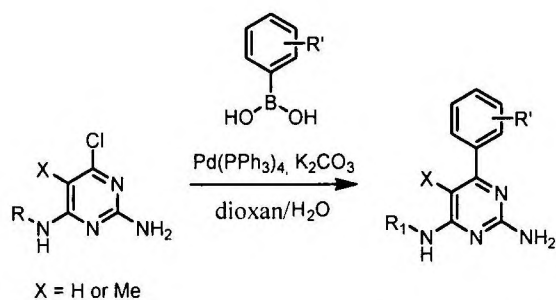


Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (5 %mol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (1,0mmol), 4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (1,3 đương lượng), natri cacbonat (3,2 đương lượng), 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) trong ống. Bịt kín ống và gia nhiệt phản ứng ở 90°C trong 5 giờ và sau đó cô đặc. Sản phẩm thô được hấp thụ trong etyl axetat và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, cô đặc và tinh sạch bằng sắc ký nhanh (0→15 % MeOH/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. LCMS $[M+H]^+$ 216; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} ppm 7,64 (2 H, d, $J=8,53$ Hz), 6,50 - 6,62 (3 H, m), 6,03 (1 H, s), 5,74 (2 H, s), 5,37 (2 H, s), 2,76 (3 H, d, $J=4,77$ Hz).

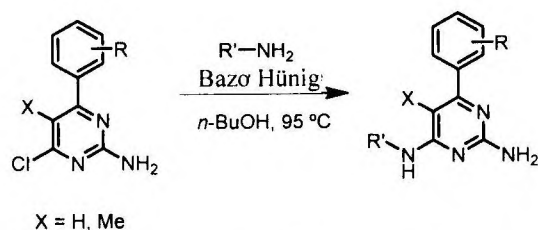
Quy trình chung



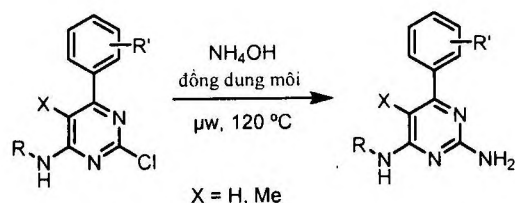
Quy trình chung 1: Thêm bazơ Hünig (3,4 đương lượng) và amin thích hợp (1,6 đương lượng) trong DMF (500 μ L) vào hỗn hợp chứa 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin (1 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp thô được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn.



Quy trình chung 2: Thêm dẫn xuất axit boronic (hoặc boronic este) thích hợp (1,3 đương lượng) vào hỗn hợp chứa dẫn xuất clopyrimidin thích hợp (1 đương lượng) trong 1,4-dioxan/nước (4:1), K₂CO₃ (2 đương lượng) và Pd(PPh₃)₄ (0,1 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp ở 95°C qua đêm hoặc trong lò vi sóng cho đến khi phản ứng hoàn toàn được biểu diễn bởi LCMS. Hỗn hợp thô được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn.

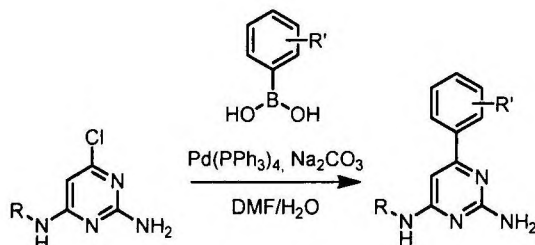


Quy trình chung 3: Thêm bazơ Hünig (3,4 đương lượng) và amin thích hợp (1,6 đương lượng) trong n-BuOH (500 μ L) vào hỗn hợp chứa dẫn xuất clopyrimidin thích hợp (1 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp ở 95°C qua đêm. Hỗn hợp thô được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn.

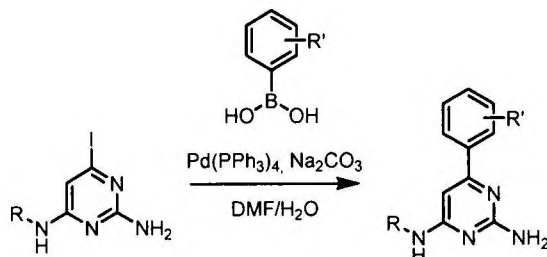


Quy trình chung 4: Dung dịch chứa dẫn xuất clopyrimidin thích hợp (1 đương lượng) trong amoni hydroxit (25% aq.) được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C cho

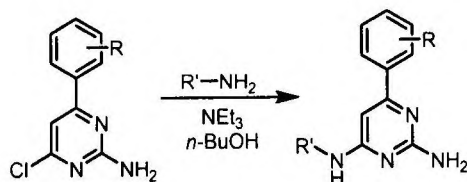
đến khi phản ứng hoàn toàn khi theo dõi bằng LCMS. Sau đó làm bay hơi dung môi và sản phẩm được làm khô trong chân không. Tinh sạch bằng HPLC điều chế được thực hiện khi cần.



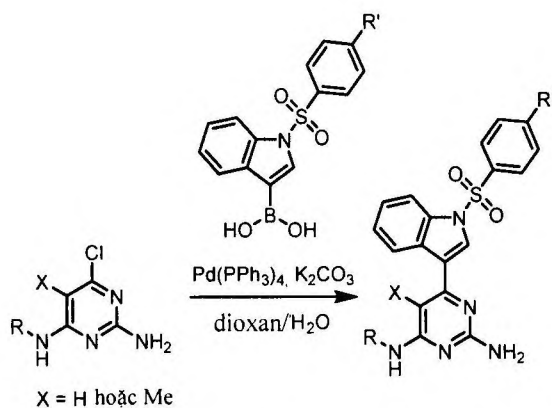
Quy trình chung 5: Thêm dẫn xuất axit boronic thích hợp (hoặc boronic este) (1,1 đương lượng), Na_2CO_3 (2 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 đương lượng) vào hỗn hợp chứa dẫn xuất clopyrimidin thích hợp (1 đương lượng) trong DMF/nước (9:1). Gia nhiệt hỗn hợp ở 120°C qua đêm hoặc trong lò vi sóng cho đến khi phản ứng hoàn toàn như được thể hiện bởi LCMS. Hỗn hợp thô sau đó được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn.



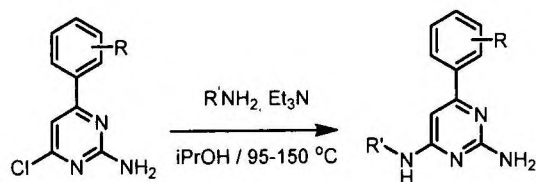
Quy trình chung 6: Thêm dẫn xuất axit boronic (hoặc boronic este) (1,3 đương lượng), Na_2CO_3 (2 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 đương lượng) vào hỗn hợp chứa dẫn xuất iodopyrimidin thích hợp (1 đương lượng) trong DMF/nước (20:1). Gia nhiệt hỗn hợp ở 120°C qua đêm hoặc trong lò vi sóng cho đến khi phản ứng hoàn toàn như được thể hiện bởi LCMS. Hỗn hợp thô sau đó được tinh sạch bằng HPLC để thu được sản phẩm mong muốn.



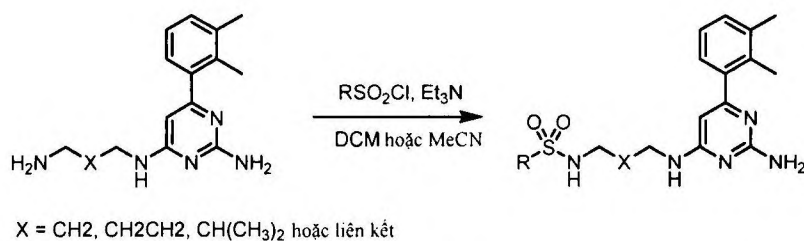
Quy trình chung 7: hỗn hợp chứa 6-aryl-4-clopyrimidin-2-amin thích hợp (1 đương lượng), amin thích hợp (1,5 đương lượng) và triethylamin (2 đương lượng) trong *n*-butanol (1,5mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn.



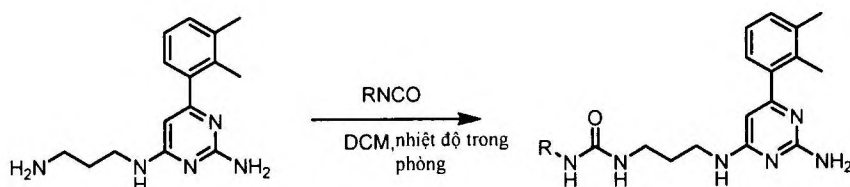
Quy trình chung 8: Thêm axit boronic (hoặc boronic este) (1,3 đương lượng), K₂CO₃ (2 đương lượng) và Pd(PPh₃)₄ (0,1 đương lượng) vào hỗn hợp chứa 4-clopyrimidin-2-amin thích hợp (1 đương lượng) trong 1,4-dioxan/nước (4:1). Gia nhiệt hỗn hợp ở 95°C qua đêm hoặc trong lò vi sóng cho đến khi phản ứng hoàn toàn được biểu diễn bởi LCMS. Hỗn hợp thô được tinh sạch bằng HPLC để thu được sản phẩm mong muốn.



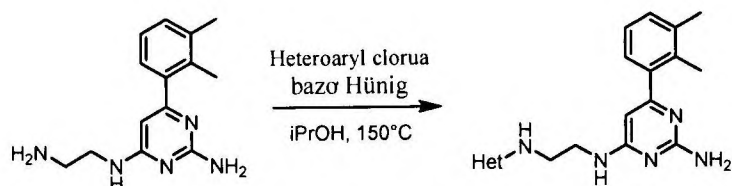
Quy trình chung 9: Hỗn hợp chứa amin thích hợp (1 đương lượng), và dẫn xuất clopyrimidin thích hợp (1,2 đương lượng) và triethylamin (1,5 đương lượng) trong 2-propanol (1,0mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C qua đêm hoặc ở 150°C trong 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc và tinh sạch bằng HPLC điều chế hoặc bằng sắc ký gel silic đioxit.



Quy trình chung 10: Hỗn hợp chứa 4-N-(aminoalkyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (1,0 đương lượng), sulfonyl clorua thích hợp (1,2 đương lượng), và trietylamin (1,5 đương lượng) trong DCM hoặc MeCN (1,0mL) được khuấy trong bình bịt kín ở nhiệt độ trong phòng hoặc 50°C. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp thô được cô đặc và tinh sạch bằng HPLC điều chế hoặc bằng sắc ký gel silic đioxit.



Quy trình chung 11: Hỗn hợp chứa 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (1,0 đương lượng) và isoxyanat (1,05 đương lượng) được hòa tan trong DCM. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi hoàn thành theo LCMS. Sau đó cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng HPLC điều chế hoặc bằng sắc ký gel silic đioxit.



Quy trình chung 12: Hỗn hợp chứa 4-N-(2-aminoethyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (1,0 đương lượng) và heteroaryl clorua tương ứng (1,5 đương lượng), và bazơ Hünig (1,5 đương lượng) trong 2-propanol (0,5mL) được khuấy trong bình bịt kín ở 150°C trong lò vi sóng trong 30 min. Hỗn hợp thô sau đó được cô đặc và tinh sạch bằng HPLC điều chế hoặc bằng sắc ký gel silic đioxit.

Các ví dụ

Tính hữu dụng của hợp chất theo sáng chế có thể được minh họa, ví dụ, bằng hoạt tính của nó in vitro trong thử nghiệm sống sót và tăng sinh tế bào và/hoặc thử nghiệm sự sống được mô tả dưới đây. Liên kết giữa hoạt tính trong thử nghiệm sống sót và tăng sinh tế bào khối u và hoạt tính chống khối u trong thiết lập lâm sàng đã được đã được thiết lập rõ trong ngành (ví dụ xem tài liệu tham khảo Silverstini et al Stem Cells 1993, 11(6), 258-35).

Ví dụ 1

4-N-xyclohexyl-6-phenylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 1 từ xyclohexanamin và 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 269; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 8,79 – 8,61 (1H, m), 7,78 – 7,67 (2H, m), 7,66 – 7,55 (3H, m), 6,33 (1H, s), 4,05 – 3,85 (1H, m), 2,00 – 1,83 (2H, m), 1,80 – 1,70 (2H, m), 1,41 – 1,10 (6H, m).

Ví dụ 2

4-N-etyl-6-phenylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 1 từ etanamin và 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 215; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 8,82 (1H, s), 7,74 – 7,71 (2H, m), 7,67 – 7,57 (3H, m), 6,33 (1H, s), 3,53 – 3,41 (2H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Ví dụ 3

4-N-(3-etoxypetyl)-6-phenylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 1 từ 3-etoxypetan-1-amin và 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 273; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 8,82 (1H, s), 7,74 – 7,71 (2H, m), 7,63 – 7,59 (3H, m), 6,37 (1H, s), 3,45 – 3,41 (6H, m), 1,80 (2H, q, J = 6,5 Hz), 1,11 (3H, t, J = 6,5 Hz).

Ví dụ 4

6-phenyl-4-N-propylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit phenylboronic và 6-clo-4-N-propylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 229.

Ví dụ 5

6-(4-metansulfonylphenyl)-4-N-propylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-metansulfonylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-propylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 307; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 8,21 – 8,11 (2H, m), 8,05 – 7,92 (2H, m), 6,42 (1H, s), 3,50 – 3,40 (2H, m), 3,31 (3H, s), 1,68 – 1,51 (2H, m), 0,94 (3H, t, $J = 7,1$ Hz).

Ví dụ 6

4-N-(xyclopropylmetyl)-6-phenylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 1 từ xyclopropylmetanamin và 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 241; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 8,92 (1H, s), 7,83 – 7,50 (5H, m), 6,39 (1H, s), 3,33 – 3,20 (2H, m), 1,15 – 0,95 (1H, m), 0,51 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 0,27 (1H, d, $J = 5,8$ Hz).

Ví dụ 7

4-N-(oxan-4-yl)-6-phenylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 1 từ oxan-4-amin và 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 271.

Ví dụ 8

4-N-(furan-2-ylmetyl)-6-phenylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 1 từ furan-2-ylmetanamin và 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 267.

Ví dụ 9

4-N-(pentan-3-yl)-6-phenylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 1 từ pentan-3-amin và 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 257.

Ví dụ 10

6-phenyl-4-N-(propan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 1 từ propan-2-amin và 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 229.

Ví dụ 11

4-N-benzyl-6-phenylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 1 từ phenylmetanamin và 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 277; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 7,92 – 7,84 (2H, m), 7,48 – 7,40 (4H, m), 7,37 – 7,27 (4H, m), 7,27 – 7,20 (1H, m), 6,29 (1H, s), 6,06 (2H, s), 4,54 (2H, d, $J = 5,9$ Hz).

Ví dụ 12

4-N-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-6-phenylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 1 từ 2-(morpholin-4-yl)etan-1-amin và 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 300.

Ví dụ 13

6-(4-clophenyl)-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 1 từ xyclopropanamin và 4-clo-6-phenylpyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 261.

Ví dụ 14

4-N-tert-butyl-6-(4-clophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-clophenyl)boronic và 4-N-tert-butyl-6-clopyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 277; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 8,38 (1H, s), 7,75 – 7,66 (4H, m), 6,38 (1H, s), 1,46 (9H, s).

Ví dụ 15

6-(4-clophenyl)-4-N-(oxan-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-clophenyl)boronic và 6-clo-4-N-(oxan-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 305.

Ví dụ 16

4-N-xyclopropyl-6-[3-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit [3-(triflometyl)phenyl]boronic và 6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 295.

Ví dụ 17

4-N-tert-butyl-6-(4-metoxyphephenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-metoxyphephenyl)boronic và 4-N-tert-butyl-6-clopyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 273; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 7,65 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,4 Hz), 6,35 (1H, s), 3,85 (3H, s), 1,45 (9H, s).

Ví dụ 18

4-N-xyclopropyl-6-(4-metoxyphephenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-metoxyphephenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 257; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 7,79 – 7,72 (2H, m), 7,17 – 7,15 (2H, m), 6,24 (1H, s), 3,85 (4H, s), 0,83 – 0,81 (2H, m), 0,62 – 0,60 (2H, m).

Ví dụ 19

6-(3-clophenyl)-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (3-clophenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 261; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,78 – 7,76 (1H, m), 7,64 – 7,57 (3H, m), 6,27 (1H, s), 0,89 – 0,87 (2H, m), 0,70 – 0,63 (3H, m).

Ví dụ 20

4-N-tert-butyl-6-[3-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit [3-(triflometyl)phenyl]boronic và 4-N-tert-butyl-6-clopyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 311.

Ví dụ 21

6-(3-clophenyl)-4-N-(oxan-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (3-clophenyl)boronic và 6-clo-4-N-(oxan-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 305; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,78 – 7,76 (1H, m), 7,65 – 7,63 (2H, m), 7,59 – 7,57 (1H, m), 6,30 (1H, s), 4,30 – 4,28 (1H, m), 4,02 – 3,98 (2H, m), 3,53 – 3,51 (2H, m), 2,01 – 2,00 (2H, m), 1,65 – 1,63 (2H, m).

Ví dụ 22

4-N-tert-butyl-6-(3-clophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (3-clophenyl)boronic và 4-N-tert-butyl-6-clopyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 277; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,75 – 7,73 (1H, m), 7,65 – 7,62 (2H, m), 7,59 – 7,55 (2H, m), 1,52 (9H, s).

Ví dụ 23

4-N-metyl-6-[1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 394; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,36 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,93 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,51 – 7,44 (1H, m), 7,43 – 7,31 (3H, m), 6,46 (1H, s), 3,04 (3H, s), 2,37 (3H, s).

Ví dụ 24

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-diclophenyl)boronic và 6-clo-4-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 337.

Ví dụ 25

6-(3-clophenyl)-4-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (3-clophenyl)boronic và 6-clo-4-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 303.

Ví dụ 26

6-[1-(benzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(benzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 380; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H 8,43 – 8,25 (2H, m), 8,10 – 8,03 (2H, m), 8,01 – 7,95 (1H, m), 7,77 – 7,68 (1H, m), 7,66 – 7,56 (2H, m), 7,46 – 7,26 (2H, m), 6,74 (1H, br s), 6,32 (1H, s), 6,02 (2H, s), 2,81 (3H, d, $J = 5,0$ Hz).

Ví dụ 27

4-N-xyclopropyl-6-[1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 420; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,14 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,86 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,43 – 7,23 (4H, m), 6,43 (1H, s), 2,65 (1H, s), 2,34 (3H, s), 0,88 – 0,74 (2H, m), 0,65 – 0,48 (2H, m).

Ví dụ 28

6-[1-(benzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(benzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 406; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,16 (1H, s), 8,10 – 7,98 (4H, m), 7,66 – 7,58 (1H, m), 7,56 – 7,46 (2H, m), 7,43 – 7,25 (2H, m), 6,43 (1H, s), 2,66 (1H, s), 0,84 – 0,81 (2H, m), 0,58 – 0,55 (2H, m).

Ví dụ 29

6-[1-(benzensulfonyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-yl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(benzensulfonyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 381; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,55 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,41 – 8,30 (2H, m), 8,22 – 8,11 (2H, m), 7,71 – 7,61 (1H, m), 7,57 – 7,50 (2H, m), 7,37 – 7,28 (1H, m), 6,27 (1H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 30

6-[1-(benzensulfonyl)-1H-indol-4-yl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(benzensulfonyl)-1H-indol-4-yl]boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 380; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,08 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,97 – 7,89 (2H, m), 7,73 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,65 – 7,56 (1H, m), 7,53 – 7,45 (3H, m), 7,39 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,10 (1H, s), 2,89 (3H, s).

Ví dụ 31

6-[1-(benzensulfonyl)-1H-indol-5-yl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(benzensulfonyl)-1H-indol-5-yl]boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 380; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,07 – 7,99 (2H, m), 7,98 – 7,89 (2H, m), 7,83 – 7,74 (1H, m), 7,71 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,64 – 7,55 (1H, m), 7,54 – 7,45 (2H, m), 6,80 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 6,21 (1H, s), 2,90 (3H, s).

Ví dụ 32

6-(2-metoxyphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2-metoxyphenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 231; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,50 (1H, dd, $J = 7,5$ và $1,7$ Hz), 7,41 – 7,36 (1H, m), 7,08 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,01 (1H, td, $J = 7,5$ và $1,0$ Hz), 6,17 (1H, s), 3,84 (3H, s), 2,89 (3H, s).

Ví dụ 33

6-(4-metoxyphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-metoxyphenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 231.

Ví dụ 34

6-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit [3,5-bis(triflometyl)phenyl]boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 337; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,31 (2H, s), 8,17 (1H, s), 7,55 – 7,20 (3H, br s), 6,45 (1H, s), 3,02 (3H, s).

Ví dụ 35

6-(isoquinolin-4-yl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (isoquinolin-4-yl)boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 252; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 9,17 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,98 – 7,94 (1H, m), 7,80 – 7,77 (1H, m), 6,54 (1H, s), 3,10 (3H, s).

Ví dụ 36

4-N-methyl-6-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit [4-(triflometyl)phenyl]boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 269; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,93 – 7,87 (4H, m), 6,38 (1H, s), 3,04 (3H, s).

Ví dụ 37

4-N-methyl-6-[3-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit [3-(triflometyl)phenyl]boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 269; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,05 (1H, s), 7,99 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,79 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,38 (1H, s), 3,05 (3H, s).

Ví dụ 38

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ metanamin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 269; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,79 – 7,77 (1H, m), 7,50 – 7,49 (2H, m), 6,12 (1H, s), 3,04 (3H, s).

Ví dụ 39

6-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2H-1,3-benzodioxol-5-yl)boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 245; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,42 – 7,39 (1H, m), 7,36 – 7,35 (1H, m), 6,89 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,15 (1H, s), 6,02 (1H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 40

3-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]benzonitril.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (3-xyanophenyl)boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 226; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,15 (1H, s), 8,05 – 8,03 (1H, m), 7,95 – 7,92 (1H, m), 7,74 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 6,35 (1H, s), 3,02 (3H, s).

Ví dụ 41

N-{3-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}axetamit.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (3-axetamidophenyl)boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 258; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,20 (1H, s), 7,56 – 7,52 (2H, m), 7,45 – 7,43 (1H, m), 6,31 (1H, s), 3,06 (3H, s), 2,19 (3H, s),

Ví dụ 42

4-N-metyl-6-[4-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit [4-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl]boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 350; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,99 (4H, s), 6,42 (1H, s), 3,76 – 3,72 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,06 – 3,03 (4H, m).

Ví dụ 43

6-(4-metansulfonylphenyl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-metansulfonylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 279; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,20 – 8,17 (2H, m), 8,00 – 7,97 (2H, m), 6,41 (1H, s), 3,22 (3H, s), 3,08 (3H, s).

Ví dụ 44

4-N-metyl-6-[3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit [3-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 314; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,00 – 7,96 (1H, m), 7,92 (1H, s), 7,57 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,52 (1H, dt, $J = 7,8$ và 1,4 Hz), 6,27 (1H, s), 3,79 – 3,50 (8H, m), 2,94 (3H, s).

Ví dụ 45

4-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]-N-(furan-2-ylmetyl)benzamidit.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit {4-[(furan-2-ylmetyl)carbamoyl]phenyl}boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 324; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,93 – 7,90 (4H, m), 7,46 – 7,44 (1H, m), 6,39 – 6,37 (1H, m), 6,34 – 6,32 (1H, m), 6,28 (1H, s), 4,60 (2H, s), 2,94 (3H, s).

Ví dụ 46

N-{4-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}metansulfonamidit.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-metansulfonamidophenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 294; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,72 – 7,70 (2H, m), 7,43 – 7,40 (2H, m), 6,29 (1H, s), 3,06 (3H, s), 3,03 (3H, s).

Ví dụ 47

N-{4-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}axetamidit.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-axetamidophenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 258; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,82 – 7,80 (2H, m), 7,75 – 7,73 (2H, m), 6,31 (1H, s), 3,03 (3H, s), 2,18 (3H, d, $J = 2,5$ Hz).

Ví dụ 48

4-N-metyl-6-(pyridin-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (pyridin-4-yl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 202; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,79 (2H, dd, $J = 4,7$ và 1,6 Hz), 7,76 (2H, d, $J = 4,7$ Hz), 6,47 (1H, s), 3,07 (3H, s).

Ví dụ 49

6-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-N-metylpirimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (6-metoxypyridin-3-yl)boronic và 6-clo-4-N-metylpirimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 232; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,57 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,30 (1H, s), 4,02 (3H, s), 3,07 (3H, s).

Ví dụ 50

6-(2-flo-4-phenylphenyl)-4-N-metylpirimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2-flo-4-phenylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpirimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 295; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,75 – 7,61 (5H, m), 7,54 – 7,44 (3H, m), 6,41 (1H, s), 6,30 (1H, s), 3,06 (3H, s).

Ví dụ 51

4-[2-amino-6-(metylamino)pyrimidin-4-yl]benzonitril.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-xyanophenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpirimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 226; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,03 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,84 – 7,80 (2H, m), 6,29 (1H, s), 2,93 (3H, s).

Ví dụ 52

4-N-metyl-6-(quinolin-5-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (quinolin-5-yl)boronic và 6-clo-4-N-metylpirimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 252; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,98 (1H, dd, $J = 4,2$ và $1,9$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,95 – 7,91 (1H, m), 7,82 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 8,6$ và $4,2$ Hz), 6,23 (1H, s), 3,08 (3H, s).

Ví dụ 53

6-(4-clophenyl)-4-N-(prop-2-en-1-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-clophenyl)boronic và 6-clo-4-N-(prop-2-en-1-yl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 261; 1H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ_H 7,75 – 7,73 (2H, m), 7,64 – 7,62 (2H, m), 6,36 (1H, s), 6,02 – 5,92 (1H, m), 5,33 – 5,31 (1H, m), 5,23 – 5,20 (1H, m), 4,18 – 4,16 (2H, m).

Ví dụ 54

6-(4-metoxyphenyl)-4-N-(prop-2-en-1-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-metoxyphenyl)boronic và 6-clo-4-N-(prop-2-en-1-yl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 257.

Ví dụ 55

6-(4-clophenyl)-4-N-xyclopentylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-clophenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclopentylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 289; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 – 7,49 (2H, m), 6,17 (1H, s), 4,36 (1H, s), 2,00 – 1,93 (2H, m), 1,73 – 1,65 (2H, m), 1,61 – 1,53 (2H, m), 1,50 – 1,43 (2H, m).

Ví dụ 56

4-N-xyclopentyl-6-(4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 6-clo-4-N-xyclopentylpyrimidin-2,4-diamin và axit (4-metoxyphenyl)boronic. LCMS $[M+H]^+$ 285; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,68 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,27 (1H, s), 4,47 (1H, q, J = 6,7 Hz), 3,89 (3H, s), 2,10 – 2,03 (2H, m), 1,82 – 1,79 (2H, m), 1,72 – 1,63 (2H, m), 1,62 – 1,53 (2H, m).

Ví dụ 57

4-N-xyclopentyl-6-[3-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit [3-(triflometyl)phenyl]boronic và 6-clo-4-N-xyclopentylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 323; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 8,17 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,28 (1H, s), 4,29 (1H, s), 2,09 – 1,99 (2H, m), 1,75 – 1,74 (2H, m), 1,71 – 1,62 (2H, m), 1,60 – 1,49 (2H, m).

Ví dụ 58

6-(4-clophenyl)-4-N-xyclobutylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-clophenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclobutylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 275; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,83 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,17 (1H, s), 4,42 (1H, s), 2,44 – 2,38 (2H, m), 2,02 – 1,94 (2H, m), 1,83 – 1,76 (2H, m).

Ví dụ 59

4-N-xyclobutyl-6-(4-metoxoxyphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-metoxoxyphenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclobutylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 271; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,68 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,22 (1H, s), 4,64 (1H, q, $J = 7,9$ Hz), 3,90 (3H, s), 2,46 – 2,38 (2H, m), 2,12 – 2,01 (2H, m), 1,87 – 1,78 (2H, m).

Ví dụ 60

4-N-xyclobutyl-6-[3-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit [3-(triflometyl)phenyl]boronic và 6-clo-4-N-xyclobutylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 309; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,68 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,22 (1H, s), 4,64 (1H, q, $J = 7,9$ Hz), 3,90 (3H, s), 2,46 – 2,38 (2H, m), 2,12 – 2,01 (2H, m), 1,87 – 1,78 (2H, m).

Ví dụ 61

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-pentylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ pentan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 325; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,80 – 7,78 (1H, m), 7,52 – 7,50 (2H, m), 6,12 (1H, s), 3,54 – 3,50 (2H, m), 1,69 – 1,65 (2H, m), 1,42 – 1,39 (4H, m), 0,98 – 0,95 (3H, m).

Ví dụ 62

4-N-xyclopropyl-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ xyclopropanamin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 295; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H

7,51 (1H, dd, $J = 7,9$ và $1,6$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 7,9$ và $1,6$ Hz), 7,28 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 6,35 (1H, s), 5,21 (1H, s), 4,78 (2H, s), 2,63 – 2,47 (1H, m), 0,86 – 0,78 (2H, m), 0,64 – 0,57 (2H, m).

Ví dụ 63

4-N-tert-butyl-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ 2-metylpropan-2-amin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 311.

Ví dụ 64

4-N-xyclobutyl-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ xyclobutanamin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 309; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 7,60 – 7,58 (1H, m), 7,37 – 7,34 (2H, m), 5,89 (1H, s), 4,46 (1H, s), 3,37 (2H, s), 2,43 – 2,35 (2H, m), 2,01 – 1,94 (2H, m), 1,80 – 1,72 (2H, m).

Ví dụ 65

4-N-xyclopentyl-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ xyclopentanamin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 323; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 7,62 – 7,56 (1H, m), 7,40 – 7,34 (2H, m), 5,93 (1H, s), 3,37 (1H, s), 2,09 – 1,98 (2H, m), 1,82 – 1,72 (2H, m), 1,71 – 1,61 (2H, m), 1,58 – 1,48 (2H, m).

Ví dụ 66

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-etylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ etanamin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 283; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 7,62 – 7,57 (1H, m), 7,40 – 7,35 (2H, m), 5,92 (1H, s), 3,44 – 3,36 (2H, m), 1,24 (3H, t, $J = 7,1$ Hz).

Ví dụ 67

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-(oxolan-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ oxolan-3-amin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 325; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,63 – 7,58 (1H, m), 7,39 – 7,35 (2H, m), 5,98 (1H, s), 4,59 (1H, s), 4,02 – 3,94 (2H, m), 3,90 – 3,82 (1H, m), 3,73 – 3,67 (1H, m), 2,36 – 2,26 (1H, m), 1,99 – 1,89 (1H, m).

Ví dụ 68

6-(3,4-diclophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (3,4-diclophenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 269; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,96 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,70 – 7,55 (2H, m), 6,35 (1H, s), 3,06 (3H, s).

Ví dụ 69

6-(4-tert-butylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 5 từ axit (4-tert-butylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 257; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,77 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,53 – 7,48 (2H, m), 6,22 (1H, s), 2,93 (3H, s), 1,38 (9H, s).

Ví dụ 70

4-N-metyl-6-(4-metylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 5 từ axit (4-metylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 215; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,73 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,20 (1H, s), 2,93 (3H, s), 2,41 (3H, s).

Ví dụ 71

6-(2,4-diclophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 5 từ axit (2,4-diclophenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 269; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,57 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,48 – 7,41 (2H, m), 5,98 (1H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 72

4-N-metyl-6-(2,4,5-triflophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 5 từ axit (2,4,5-triflophenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 255; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,86 – 7,75 (1H, m), 7,31 – 7,24 (1H, m), 6,25 (1H, s), 2,91 (3H, s).

Ví dụ 73

6-(4-flo-2-metoxypheyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 5 từ axit (4-flo-2-metoxypheyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 249; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,57 (1H, dd, $J = 8,5$ và $6,3$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J = 11,4$ và $2,5$ Hz), 6,76 (1H, td, $J = 8,5$ và $2,5$ Hz), 6,19 (1H, s), 3,87 (3H, s), 2,90 (3H, s).

Ví dụ 74

6-(5-clo-2-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 5 từ axit (5-clo-2-metylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 249; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,33 – 7,23 (3H, m), 5,85 (1H, s), 2,92 (3H, s), 2,32 (3H, s).

Ví dụ 75

6-(2,4-diflophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 5 từ axit (2,4-diflophenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 237; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,88 – 7,79 (1H, m), 7,10 – 7,00 (2H, m), 6,19 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 76

6-(5-flo-2-metoxypheyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 5 từ axit (5-flo-2-metoxypheyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 249; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,36 (1H, dd, $J = 9,4$ và $3,1$ Hz), 7,15 – 7,04 (2H, m), 6,28 (1H, s), 3,85 (3H, s), 2,91 (3H, s).

Ví dụ 77

6-(2-clophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 5 từ axit (2-clophenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 235; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,51 – 7,44 (1H, m), 7,42 – 7,36 (2H, m), 5,98 (1H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 78

4-N-metyl-6-(pyridin-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Thêm CuI (0,25 đương lượng) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-iot-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (1 đương lượng) và 2-(tributylstannyl)pyridin (1,3 đương lượng) trong toluen (1mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thô được tinh sạch bằng HPLC. LCMS $[M+H]^+$ 202.

Ví dụ 79

6-(4-metoxi-3-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4-metoxi-3-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 245; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,72 – 7,62 (2H, m), 6,99 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,18 (1H, s), 3,91 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,28 (3H, s).

Ví dụ 80

6-(3-clo-4-flophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (3-clo-4-flophenyl)boronic và 6-iot-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 253; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,05 – 7,99 (1H, m), 7,87 – 7,79 (1H, m), 7,33 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 6,23 (1H, s), 2,94 (3H, s).

Ví dụ 81

4-N-metyl-6-[4-(triflometoxy)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [4-(triflometoxy)phenyl]boronic và 6-*iot*-4-*N*-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 285; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,98 – 7,92 (2H, m), 7,38 – 7,32 (2H, m), 6,23 (1H, s), 2,93 (3H, s).

Ví dụ 82

6-(3-*flo*-4-metoxypheⁿyl)-4-*N*-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (3-*flo*-4-metoxypheⁿyl)boronic và 6-*iot*-4-*N*-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 249; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,97 – 7,60 (2H, m), 7,21 – 7,12 (1H, m), 6,20 (1H, s), 3,95 (3H, s), 2,94 (3H, s).

Ví dụ 83

6-(3,4-diflophenyl)-4-*N*-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (3,4-diflophenyl)boronic và 6-*iot*-4-*N*-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 237; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,86 – 7,77 (1H, m), 7,74 – 7,66 (1H, m), 7,40 – 7,30 (1H, m), 6,23 (1H, s), 2,94 (3H, s).

Ví dụ 84

4-*N*-metyl-6-[4-(propan-2-yloxy)pheⁿyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [4-(propan-2-yloxy)pheⁿyl]boronic và 6-*iodo*-4-*N*-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 259.

Ví dụ 85

6-[2-*flo*-3-(triflometyl)pheⁿyl]-4-*N*-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [2-*flo*-3-(triflometyl)pheⁿyl]boronic và 6-*iot*-4-*N*-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 287; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,98 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,87 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,27 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 3,00 (3H, s).

Ví dụ 86

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-*N*-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2,3-dimethylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 229; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,24 – 7,18 (1H, m), 7,17 – 7,05 (2H, m), 5,82 (1H, s), 2,92 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,22 (3H, s).

Ví dụ 87

6-(3-clo-2-flophenyl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (3-clo-2-flophenyl)boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 253; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,71 – 7,65 (1H, m), 7,58 – 7,53 (1H, m), 7,30 – 7,22 (1H, m), 6,18 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 2,93 (3H, s).

Ví dụ 88

6-(4-clo-3-flophenyl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4-clo-3-flophenyl)boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 253; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,73 – 7,65 (2H, m), 7,62 – 7,55 (1H, m), 6,34 (1H, s), 3,03 (3H, s).

Ví dụ 89

4-N-metyl-6-[2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [2-(triflometyl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 269; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,61 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 5,88 (1H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 90

4-N-metyl-6-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (1-metyl-1H-indazol-4-yl)boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 255; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,42 (1H, s), 7,69 – 7,63 (1H, m), 7,60 – 7,50 (2H, m), 6,33 (1H, s), 4,14 (3H, s), 2,97 (3H, s).

Ví dụ 91

6-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [2-clo-3-(triflometyl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 303; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,90 – 7,85 (1H, m), 7,71 – 7,66 (1H, m), 7,62 – 7,55 (1H, m), 5,95 (1H, s), 2,94 (3H, s).

Ví dụ 92

6-(2-clo-3-flophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2-clo-3-flophenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 253; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,46 – 7,38 (1H, m), 7,35 – 7,28 (2H, m), 5,98 (1H, s), 2,93 (3H, s).

Ví dụ 93

6-(2,3-diflophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2,3-diflophenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 237; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,58 – 7,51 (1H, m), 7,34 – 7,31 (1H, m), 7,29 – 7,22 (1H, m), 6,20 (1H, s), 2,93 (3H, s).

Ví dụ 94

6-(3-clo-2-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (3-clo-2-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 249; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,47 – 7,41 (1H, m), 7,27 – 7,21 (2H, m), 5,85 (1H, s), 2,93 (3H, s), 2,36 (3H, s).

Ví dụ 95

6-(2,3-diclophenyl)-4-N,5-dimetylpyrimidin-2,4-diamin.

Bước 1: 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)-5-metylpyrimidin-2-amin được điều chế theo quy trình chung 2 từ 4,6-diclo-5-metylpyrimidin-2-amin và axit (2,3-diclophenyl)boronic (và sử dụng DMF thay cho dioxan).

Bước 2: 6-(2,3-diclophenyl)-4-N,5-dimethylpyrimidin-2,4-diamin được điều chế theo quy trình chung 3 từ metanamin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)-5-methylpyrimidin-2-amin (được điều chế trong bước 1 ở trên). LCMS $[M+H]^+$ 283; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,62 (1H, dd, J = 7,9 và 1,9 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 7,9 và 1,9 Hz), 3,01 (3H, s), 1,71 (3H, s).

Ví dụ 96

4-N-xyclopropyl-6-(2,3-diclophenyl)-5-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ xyclopropanamin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)-5-methylpyrimidin-2-amin (được điều chế ở ví dụ 95, bước 1 ở trên). LCMS $[M+H]^+$ 309; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,83 (1H, dd, J = 7,7 và 1,2 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 7,8 và 1,2 Hz), 3,17 -3,09 (1H, m), 1,79 (3H, s), 0,96 – 0,90 (2H, m), 0,82 – 0,75 (2H, m).

Ví dụ 97

6-(7-clo-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (7-clo-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 279; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,11 (1H, s), 7,04 (1H, s), 6,13 (2H, s), 6,10 (1H, s), 3,04 (3H, s).

Ví dụ 98

6-(2,3-diclo-4-metoxypheyl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Bước 1: 4-clo-6-(2,3-diclo-5-metoxypheyl)pyrimidin-2-amin được điều chế theo quy trình chung 2 từ 4,6-diclopyrimidin-2-amin và axit 2,3-diclo-4-metoxypheyl)boronic.

Bước 2: 6-(2,3-diclo-4-metoxypheyl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin được điều chế theo quy trình chung 3 từ metanamin và 4-clo-6-(2,3-diclo-5-metoxypheyl)pyrimidin-2-amin (được điều chế trong bước 1 ở trên). LCMS $[M+H]^+$ 299; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,49 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,11 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,09 (3H, s).

Ví dụ 99

6-(2,3-diclo-5-metoxypheyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2,3-diclo-5-metoxypheyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 299; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,38 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,13 (1H, s), 3,88 (3H, s), 3,05 (3H, s).

Ví dụ 100

4-[2-amino-6-(metylamin)pyrimidin-4-yl]phenol.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4-hydroxyphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 217; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,69 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,15 (1H, s), 4,59 (1H, s), 2,93 (3H, s).

Ví dụ 101

{3-[2-amino-6-(metylamin)pyrimidin-4-yl]phenyl}metanol.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [3-(hydroxymetyl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 231; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,83 (1H, s), 7,76 – 7,70 (1H, m), 7,45 – 7,41 (2H, m), 6,22 (1H, s), 4,68 (2H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 102

Axit 4-[2-amino-6-(metylamin)pyrimidin-4-yl]benzoic.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit 4-(dihydroxyboranyl)benzoic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 245.

Ví dụ 103

Metyl 4-[2-amino-6-(metylamin)pyrimidin-4-yl]benzoat.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [4-(metoxycarbonyl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 259; 1H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ_H 8,12 – 8,06 (2H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,28 (1H, s), 3,94 (3H, s), 2,93 (3H, s).

Ví dụ 104

6-[3-clo-4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [3-clo-4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 348; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,90 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7,9 và 1,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,35 (1H, s), 3,85 – 3,74 (6H, m), 3,69 – 3,60 (2H, m), 3,04 (3H, s).

Ví dụ 105

4-[2-amino-6-(metylaminopyrimidin-4-yl]-2,3-diclophenol.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ 2,3-diclo-4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 285; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,32 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,09 (1H, s), 3,04 (3H, s).

Ví dụ 106

Metyl (2E)-3-{4-[2-amino-6-(metylaminopyrimidin-4-yl)phenyl]prop-2-enoat.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit {4-[(1E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-yl]phenyl}boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 285; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,82 (4H, s), 7,76 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,69 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,36 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,04 (3H, s).

Ví dụ 107

Metyl (2E)-3-{3-[2-amino-6-(metylaminopyrimidin-4-yl)phenyl]prop-2-enoat.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit {3-[(1E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-yl]phenyl}boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 285; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,99 – 7,95 (1H, m), 7,92 – 7,86 (1H, m), 7,83 – 7,73 (2H, m), 7,69 – 7,63 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,37 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,07 (3H, s).

Ví dụ 108

4-[2-amino-6-(metylamino)pyrimidin-4-yl]benzaldehyt.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4-formylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpýrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 229.

Ví dụ 109

1-(4-(2-Amino-6-(metylamino)pyrimidin-4-yl)phenyl)etanon.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4-axetylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpýrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 243; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 8,22 – 8,15 (2H, m), 7,88 – 7,82 (2H, m), 6,38 (1H, s), 3,05 (3H, s), 2,67 (3H, s).

Ví dụ 110

4-[2-amino-6-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-N-metylbenzamidit.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [4-(metylcarbamoyl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpýrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 258; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 8,02 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,38 (1H, s), 3,06 (3H, s), 2,97 (3H, s).

Ví dụ 111

6-(4-etenylphenyl)-4-N-metylpýrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4-etenylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpýrimidin-2,4-diamin.

LCMS $[M+H]^+$ 227; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 7,75 – 7,63 (4H, m), 6,84 (1H, dd, $J = 17,5$ và 10,7 Hz), 6,34 (1H, s), 5,98 (1H, d, $J = 17,5$ Hz), 5,43 (1H, d, $J = 10,7$ Hz), 3,06 (3H, s).

Ví dụ 112

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(piperidin-1-yl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 2-(piperidin-1-yl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 326.

Ví dụ 113

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 2-(morpholin-4-yl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 328.

Ví dụ 114

4-N-xyclopropyl-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimethylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 255; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,42 – 7,31 (1H, m), 7,29 – 7,12 (2H, m), 6,44 (0,3 H, s), 5,95 (0,7 H, s), 3,13, (0,7H, s), 2,68 (0,3H, s), 2,36 (3H, s), 2,25 (3H, s), 0,95 – 0,79 (2H, m), 0,72 – 0,55 (2H, m).

Ví dụ 115

3-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]-N-(4-methylphenyl)benzamidit.

Bước 1: Hỗn hợp chứa 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin (48mg, 0,30mmol), axit 3-(dihydroxyboranyl)benzoic (60mg, 0,36 mmol), K_2CO_3 (104mg, 0,75 mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (17mg, 0,015 mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và nước (1mL) gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C trong 15 giờ. Cô đặc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 245.

Bước 2: Thêm HATU (266mg, 0,70mmol) và NEt_3 (200 μ L, 1,4mmol) vào hỗn hợp chứa axit 3-(2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl)benzoic (50mg, 0,47mmol) và p-toluidin (150mg, 1,4 mmol) trong DMF (2,5mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp sản phẩm thô được tinh sạch bằng HPLC. LCMS $[M+H]^+$ 334.

Ví dụ 116

6-(1H-indol-3-yl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Thêm NaOH 10% (1mL) vào dung dịch chứa 4-N-metyl-6-[1-(4-methylbensensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin (1 đương lượng; được điều chế ở ví dụ 23) trong MeOH (2mL). Hỗn hợp phản ứng gia nhiệt ở 50°C qua đêm và

tinh sạch sản phẩm thô bằng HPLC. LCMS $[M+H]^+$ 240; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,04 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,82 (1H, s), 7,46 – 7,36 (1H, m), 7,21 – 7,09 (2H, m), 6,29 (1H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 117

6-phenyl-4-N-(2-phenyletyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit phenylboronic và 6-clo-4-N-(2-phenyletyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 291; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,83 – 7,73 (2H, m), 7,47 – 7,37 (3H, m), 7,31 – 7,22 (4H, m), 7,21 – 7,15 (1H, m), 6,17 (1H, s), 3,60 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,91 (2H, t, $J = 7,3$ Hz).

Ví dụ 118

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-(2-phenyletyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimethylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-(2-phenyletyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 319; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,31 – 7,23 (4H, m), 7,21 – 7,15 (2H, m), 7,10 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 5,77 (1H, s), 3,64 – 3,50 (2H, m), 2,90 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,19 (3H, s).

Ví dụ 119

6-(3-clophenyl)-4-N-(2,2-difloetyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (3-clophenyl)boronic và 6-clo-4-N-(2,2-difloetyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 285.

Ví dụ 120

6-(3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 266.

Ví dụ 121

4-(2,3-dimethylphenyl)-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-amin.

Thêm axit 2,3-dimethylphenylboronic (8,9mg, 0,060mmol, 1,1 đương lượng), Na_2CO_3 (11,5mg, 0,11mmol, 2 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,1mg, 0,002mmol, 0,05 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-clo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-amin (10mg, 0,054mmol, 1 đương lượng) trong DMF/nước (9:1). Gia nhiệt hỗn hợp ở 120°C trong lò vi sóng cho đến khi phản ứng hoàn toàn như được thể hiện bởi LCMS. Hỗn hợp thô sau đó được tinh sạch bằng HPLC để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 12,05 (1H, br s), 8,88 (1H, br s), 7,37 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,29 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,34 – 3,32 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,28 – 2,26 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,76 – 1,74 (2H, m).

Ví dụ 122

4-(2,3-diclophenyl)-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-amin.

Thêm axit 2,3-diclophenylboronic (11,3mg, 0,060mmol, 1,1 đương lượng), Na_2CO_3 (11,5mg, 0,11mmol, 2 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,1mg, 0,002mmol, 0,05 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-clo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-amin (10mg, 0,054mmol, 1 đương lượng) trong DMF/nước (9:1). Gia nhiệt hỗn hợp ở 120°C trong lò vi sóng cho đến khi phản ứng hoàn toàn như được thể hiện bởi LCMS. Hỗn hợp thô sau đó được tinh sạch bằng HPLC để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.

Ví dụ 123

4-[1-(benzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-amin.

Thêm axit (1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)boronic (18,0mg, 0,060mmol, 1,1 đương lượng), Na_2CO_3 (11,5mg, 0,11mmol, 2 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,1mg, 0,002mmol, 0,05 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-clo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-amin (10mg, 0,054mmol, 1 đương lượng) trong DMF/nước (9:1). Gia nhiệt hỗn hợp ở 120°C trong lò vi sóng cho đến khi phản ứng hoàn toàn như được thể hiện bởi LCMS. Hỗn hợp thô sau đó được tinh sạch bằng HPLC để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 12,03 (1H, br s), 8,03 (1H, br s), 8,36 (1H, s), 8,09 (2H, dd, $J = 8,6$ Hz và 1,2 Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,78 – 7,76 (1H, m), 7,68 – 7,66 (2H, m), 7,61 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,48 (1H, ddd, $J = 8,4$ Hz, 7,3 Hz và 1,1 Hz), 7,38 (1H, ddd, $J =$

8,0 Hz, 7,2 Hz và 1,0 Hz), 3,38 – 3,36 (2H, m), 2,48 – 2,46 (2H, m), 1,76 – 1,74 (2H, m).

Ví dụ 124

6-(3,5-diflophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (3,5-diflophenyl)boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 237.

Ví dụ 125

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metoxypheyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 2-(4-metoxypheyl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 349.

Ví dụ 126

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(2-metoxypheyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 2-(2-metoxypheyl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 349.

Ví dụ 127

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 2-(4-metylphenyl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 333.

Ví dụ 128

4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 2-(4-clophenyl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 353.

Ví dụ 129

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(pyridin-2-yl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 2-(pyridin-2-yl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 320.

Ví dụ 130

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-(2-phenylpropyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 2-phenylpropan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 333.

Ví dụ 131

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-(3-phenylpropyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 3-phenylpropan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 333.

Ví dụ 132

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-(2-phenoxyetyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ (2-aminoetoxy)benzen và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 335.

Ví dụ 133

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(phenylamino)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ N-(2-aminoetyl)anilin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 334.

Ví dụ 134

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(1H-indol-3-yl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 2-(1H-indol-3-yl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 358.

Ví dụ 135

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-pentylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ pentan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 285.

Ví dụ 136

1-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)imidazolidin-2-on.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 1-(2-aminoethyl)imidazolidin-2-on và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 327.

Ví dụ 137

1-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrrolidin-2-on.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ 1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-on và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 340.

Ví dụ 138

4-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]-2,6-dimethylphenol.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)boronic. LCMS $[M+H]^+$ 245; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,44 (2H, s), 6,12 (1H, s), 2,91 (3H, s), 2,27 (6H, s).

Ví dụ 139

4-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]-2-metoxyphe-nol.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4-hydroxy-3-metoxyphe-nyl)boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 247; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,46 (1H, s), 7,33 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,17 (1H, s), 3,34 (3H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 140

4-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]-2-flophenol.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (3-flo-4-hydroxyphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 235.

Ví dụ 141

5-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]pyridin-2-ol.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (6-hydroxypyridin-3-yl)boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 218; 1H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ_H 7,99 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 9,6 và 0,4 Hz), 6,21 (1H, s), 3,04 (3H, s).

Ví dụ 142

{4-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}metanol.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [4-(hydroxymetyl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 231; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,79 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,21 (1H, s), 4,65 (2H, s), 2,91 (3H, s).

Ví dụ 143

4-N-metyl-6-(2-metylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 215; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,29 – 7,23 (4H, m), 5,83 (1H, s), 2,90 (3H, s), 2,33 (3H, s).

Ví dụ 144

6-[1-(4-clobenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-clobenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 414; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 8,15 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,00 – 7,98 (2H, m), 7,57 – 7,55 (2H, m), 7,41 (1H, td, J = 8,4 và 1,2 Hz), 7,35 (1H, td, J = 8,0 và 0,8 Hz), 6,28 (1H, s), 2,29 (3H, s).

Ví dụ 145

4-N-metyl-6-(4-metyl-1H-indazol-5-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4-metyl-1H-indazol-5-yl)boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 255.

Ví dụ 146

4-N-metyl-6-(6-metyl-1H-indazol-5-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (6-metyl-1H-indazol-5-yl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 255; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,12 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,88 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 6,09 (1H, s), 3,07 (3H, s), 2,50 (3H, d, $J = 0,8$ Hz).

Ví dụ 147

4-N-metyl-6-(3-metylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (3-metylphenyl)boronic. LCMS $[M+H]^+$ 215; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,56 (1H, s), 7,51 – 7,47 (3H, m), 6,32 (1H, s), 3,06 (3H, s), 2,47 (3H, s).

Ví dụ 148

6-(1H-indol-5-yl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (1H-indol-5-yl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 240; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,00 (1H, dd, $J = 1,6$ và $0,4$ Hz), 7,59 (1H, td, $J = 8,4$ và $0,8$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,4$ và $1,6$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 6,63 (1H, dd, $J = 3,2$ và $1,2$ Hz), 6,35 (1H, s), 3,06 (3H, s).

Ví dụ 149

6-(3-clopyridin-4-yl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (3-clopyridin-4-yl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 236; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,83 (1H, s), 8,71 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,24 (1H, s), 3,07 (3H, s).

Ví dụ 150

{5-[2-amino-6-(metylamino)pyrimidin-4-yl]pyridin-2-yl}metanol.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 232.

Ví dụ 151

4-N-xyclobutyl-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclobutylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 269; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,20 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,13 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,77 (1H, s), 4,44 (1H, br s), 2,44 – 2,36 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,04 – 1,94 (m, 2H), 1,82 – 1,73 (m, 2H).

Ví dụ 152

4-N-xyclobutyl-6-[1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-xyclobutylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 434; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,39 (1H, s), 8,09 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,96 – 7,94 (2H, m), 7,84 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,50 (1H, td, $J = 7,2$ và 0,8 Hz), 7,35 (1H, td, $J = 7,2$ và 0,8 Hz), 7,41 – 7,39 (2H, m), 6,44 (1H, s), 4,66 (1H, bộ năm, $J = 8,4$ Hz), 2,47 – 2,41 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,14 – 2,04 (2H, m), 1,89 – 1,82 (2H, m).

Ví dụ 153

4-N-xyclopentyl-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclopentylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 283; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,19 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,13 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 7,6$ và 1,6 Hz), 5,81 (1H, s), 4,25 (1H, br s), 2,33 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,06 – 2,00 (2H, m), 1,81 – 1,74 (2H, m), 1,71 – 1,63 (2H, m), 1,58 – 1,51 (2H, m).

Ví dụ 154

4-N-xyclopentyl-6-[1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-xyclopentylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 448; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,38 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,96 – 7,94 (2H, m), 7,84 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,50 (1H, td, $J = 7,2$ và 1,2 Hz), 7,42 (1H, td, $J = 7,2$ và 0,8 Hz), 7,41 – 7,39 (2H, m), 6,48 (1H, s), 4,51 (1H, bộ năm, $J = 6,8$ Hz), 2,39 (3H, s), 2,14 – 2,05 (2H, m), 1,84 – 1,78 (2H, m), 1,75 – 1,66 (2H, m), 1,63 – 1,57 (2H, m).

Ví dụ 155

4-N-metyl-6-{1-[4-(triflometyl)benzensulfonyl]-1H-indol-3-yl}pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit {1-[4-(triflometyl)benzensulfonyl]-1H-indol-3-yl}boronic và 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 448; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,19 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,16 (1H, s), 8,08 – 8,04 (2H, m), 7,84 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,41 (1H, td, $J = 7,6$ và 0,8 Hz), 7,34 (1H, td, $J = 8,0$ và 0,8 Hz), 6,26 (1H, s), 2,92 (s, 3H).

Ví dụ 156

4-N-xyclohexyl-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclohexylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 297; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,19 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,12 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 7,6$ và 1,6 Hz), 5,78 (1H, s), 3,82 (1H, br s), 2,33 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,03 – 1,99 (2H, m), 1,83 – 1,78 (2H, m), 1,71 – 1,66 (1H, m), 1,48 – 1,37 (2H, m), 1,31 – 1,21 (3H, m).

Ví dụ 157

4-N-xyclohexyl-6-[1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-xyclohexylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 462; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,36 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,95 – 7,93 (2H, m), 7,83 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,48 (1H, td, $J = 7,2$ và 0,8 Hz), 7,41 (1H, td, $J = 8,0$ và 1,2 Hz), 7,40 – 7,38 (2H, m), 6,46 (1H, s), 4,11 – 4,05 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,04 – 2,00 (2H, m), 1,86 – 1,82 (2H, m), 1,72 – 1,68 (1H, m), 1,48 – 1,26 (5H, m).

Ví dụ 158

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-etylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-etylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 243; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,19 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,13 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 7,6$ và 1,2 Hz), 5,80 (1H, s), 3,41 – 3,36 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,23 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ví dụ 159

4-N-etyl-6-[1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-etylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 408; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,12 (1H, s), 8,05 – 8,01 (2H, m), 7,87 – 7,85 (2H, m), 7,37 (1H, td, $J = 7,2$ và $1,2$ Hz), 7,34 – 7,32 (2H, m), 7,30 (1H, td, $J = 8,0$ và $1,2$ Hz), 6,26 (1H, s), 3,39 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,34 (3H, s), 1,24 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ví dụ 160

4-N-tert-butyl-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimetylphenyl)boronic và 4-N-tert-butyl-6-clopyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 271; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,18 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,12 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 7,6$ và $1,6$ Hz), 5,81 (1H, s), 2,33 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,49 (9H, s).

Ví dụ 161

4-N-tert-butyl-6-[1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 4-N-tert-butyl-6-clopyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 436; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,36 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,95 – 7,93 (2H, m), 7,84 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,48 (1H, td, $J = 7,2$ và $1,2$ Hz), 7,40 (1H, td, $J = 8,4$ và $1,2$ Hz), 7,40 – 7,38 (2H, m), 6,52 (1H, s), 2,38 (3H, s), 1,54 (9H, s).

Ví dụ 162

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-(propan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-(propan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 257; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,36 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,25 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,96 (1H, s), 4,39 (1H, septet, $J = 6,4$ Hz), 2,37 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,27 (3H, s).

Ví dụ 163

6-[1-(4-methylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]-4-N-(propan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-methylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-(propan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 422; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,12 (1H, s), 8,05 – 8,02 (2H, m), 7,89 – 7,86 (2H, m), 7,40 – 7,30 (4H, m), 6,25 (1H, s), 4,19 (1H, br s), 2,36 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,24 (3H, s).

Ví dụ 164

4-N-(xyclopropylmetyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-(xyclopropylmetyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 269.

Ví dụ 165

4-N-(xyclopropylmetyl)-6-[1-(4-methylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-methylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-(xyclopropylmetyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 434; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,14 (1H, s), 8,06 – 8,02 (2H, m), 7,88 – 7,86 (2H, m), 7,40 – 7,30 (5H, m), 6,31 (1H, s), 3,25 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,14 – 1,11 (1H, m), 0,57 – 0,55 (2H, m), 0,30 – 0,28 (2H, m).

Ví dụ 166

4-N-[(1R)-1-xyclopropyletyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-[(1R)-1-xyclopropyletyl]pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 283; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,19 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,13 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 7,6$ và $1,2$ Hz), 5,80 (1H, s), 3,58 (1H, br s), 2,34 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,28 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 0,99 – 0,92 (1H, m), 0,57 – 0,45 (2H, m), 0,44 – 0,38 (1H, m), 0,29 – 0,23 (1H, m).

Ví dụ 167

4-N-[(1R)-1-xyclopropyletyl]-6-[1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-[(1R)-1-xyclopropyletyl]pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 448; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,37 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,95 – 7,93 (2H, m), 7,84 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,49 (1H, dt, $J = 7,6$ và 1,2 Hz), 7,42 (1H, dt, $J = 8,0$ và 0,8 Hz), 7,40 – 7,38 (2H, m), 6,47 (1H, s), 3,78 – 3,71 (1H, m), 2,38 (3H, s), 1,33 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,04 – 0,99 (1H, m), 0,64 – 0,57 (1H, m), 0,56 – 0,49 (1H, m), 0,47 – 0,41 (1H, m), 0,33 – 0,27 (1H, m).

Ví dụ 168

4-N-[(1S)-1-xyclopropyletyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-[(1S)-1-xyclopropyletyl]pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 283; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,18 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,11 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 7,6$ và 1,6 Hz), 5,78 (1H, s), 3,56 (1H, br s), 2,32 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,27 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 0,98 – 0,91 (1H, m), 0,56 – 0,43 (2H, m), 0,42 – 0,36 (1H, m), 0,27 – 0,21 (1H, m).

Ví dụ 169

4-N-[(1S)-1-xyclopropyletyl]-6-[1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-[(1S)-1-xyclopropyletyl]pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 448; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,37 (1H, s), 8,09 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,96 – 7,94 (2H, m), 7,85 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,49 (1H, dt, $J = 7,6$ và 1,2 Hz), 7,42 (1H, dt, $J = 8,0$ và 1,2 Hz), 7,41 – 7,39 (2H, m), 6,47 (1H, s), 3,78 – 3,71 (1H, m), 2,39 (3H, s), 1,33 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,05 – 0,98 (1H, m), 0,63 – 0,58 (1H, m), 0,57 – 0,50 (1H, m), 0,48 – 0,42 (1H, m), 0,33 – 0,27 (1H, m).

Ví dụ 170

6-(1-benzofuran-3-yl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (1-benzofuran-3-yl)boronic và 6-iodo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 241; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,27 (1H, s), 8,07 (1H, dd, $J = 8,0$ và $1,2$ Hz), 7,58 – 7,56 (1H, m), 7,35 (2H, dt, $J = 7,6$ và $1,2$ Hz), 6,32 (1H, s), 2,95 (3H, s).

Ví dụ 171

6-(2-clo-5-metylphenyl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2-clo-5-metylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 249; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,35 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,23 – 7,20 (1H, m), 5,97 (1H, s), 2,92 (3H, s), 2,38 (3H, s).

Ví dụ 172

6-(1-benzothiophen-3-yl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (1-benzothiophen-3-yl)boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 257; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,27 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,97 – 7,94 (1H, m), 7,92 (1H, s), 7,45 (1H, dt, $J = 7,2$ và $1,6$ Hz), 7,41 (1H, dt, $J = 7,2$ và $1,6$ Hz), 6,20 (1H, s), 2,95 (3H, s).

Ví dụ 173

2-{4-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}propan-2-ol.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit [4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 259; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,82 – 7,80 (2H, m), 7,60 – 7,57 (2H, m), 6,23 (1H, s), 2,94 (3H, s), 1,58 (6H, s).

Ví dụ 174

6-(1H-indol-4-yl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (1H-indol-4-yl)boronic và 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 240; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,50 – 7,48 (1H, m), 7,38 (1H, dd, $J = 7,6$ và $0,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,21 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 3,2$ và $0,8$ Hz), 6,31 (1H, s), 2,96 (3H, s).

Ví dụ 175

4-N-xyclohexyl-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ xyclohexanamin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 337; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,63 – 7,61 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,39 (1H, s), 5,93 (1H, s), 3,88 (1H, br s), 2,06 – 2,02 (2H, m), 1,86 – 1,81 (2H, m), 1,73 – 1,69 (1H, m), 1,50 – 1,40 (2H, m), 1,34 – 1,25 (3H, m).

Ví dụ 176

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-(propan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ propan-2-amin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 297; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,61 – 7,59 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,37 (1H, s), 5,92 (1H, s), 4,17 (1H, br s), 1,25 (3H, s), 1,24 (3H, s).

Ví dụ 177

4-N-(xyclopropylmetyl)-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ xyclopropylmetanamin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 309.

Ví dụ 178

4-N-[(1S)-1-xyclopropyletyl]-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ (1S)-1-xyclopropyletan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 323; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,61 – 7,59 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,37 (1H, s), 5,92 (1H, s), 3,59 (1H, br s), 1,28 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,99 – 0,92 (2H, m), 0,53 – 0,48 (2H, m), 0,46 – 0,38 (1H, m), 0,29 – 0,23 (1H, m).

Ví dụ 179

4-N-[(1R)-1-xyclopropyletyl]-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ (1R)-1-xyclopropyletan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 323; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,61 – 7,59 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,37 (1H, s), 5,92 (1H, s), 3,59 (1H, br s), 1,28 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,99 – 0,92 (2H, m), 0,58 – 0,47 (2H, m), 0,46 – 0,38 (1H, m), 0,29 – 0,23 (1H, m).

Ví dụ 180

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-(2,2-dimetylpropyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ 2,2-dimetylpropan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 325; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,61 – 7,58 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,36 (1H, s), 6,01 (1H, s), 3,27 (2H, br s), 0,98 (9H, s).

Ví dụ 181

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-(2,2-dimetylpropyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 5 từ axit (2,3-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-(2,2-dimetylpropyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 285; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,20 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,14 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 7,6$ và 1,6 Hz), 5,90 (1H, s), 2,34 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,00 (9H, s).

Ví dụ 182

4-N-(2,2-dimetylpropyl)-6-[1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 8 từ axit [1-(4-metylbenzensulfonyl)-1H-indol-3-yl]boronic và 6-clo-4-N-(2,2-dimetylpropyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 450; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,14 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 7,6$), 8,04 (1H, dt, $J = 8,0$ và 1,2 Hz), 7,90 – 7,88 (2H, m), 7,39 (1H, td, $J = 7,2$ và 1,2 Hz), 7,37 – 7,34 (2H, m), 7,33 (1H, td, $J = 7,2$ và 1,2 Hz), 6,38 (1H, s), 3,27 (2H, s), 2,37 (3H, s), 1,02 (9H, s).

Ví dụ 183

6-(5-brom-2-metoxyphephenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (5-brom-2-metoxypheyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 310; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,72 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J = 8,8$ và $2,8$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,25 (1H, s), 3,87 (3H, s), 2,91 (s, 3H).

Ví dụ 184

6-(2,5-dimetylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2,5-dimetylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 229; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,16 – 7,13 (2H, m), 7,11 (1H, s), 5,84 (1H, s), 2,92 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,29 (3H, s).

Ví dụ 185

4-N-metyl-6-[2-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [2-(triflometyl)pyridin-3-yl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 270.

Ví dụ 186

4-N-metyl-6-(pyrimidin-5-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (pyrimidin-5-yl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 203.

Ví dụ 187

6-[4-(benzyloxy)-2-metylphenyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [4-(benzyloxy)-2-metylphenyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 321; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,47 – 7,46 (2H, m), 7,41 – 7,38 (2H, m), 7,35 – 7,32 (1H, m), 7,24 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,92 – 6,87 (2H, m), 5,84 (1H, s), 5,14 (2H, s), 2,91 (3H, s), 2,34 (3H, s).

Ví dụ 188

6-(4-metoxi-2,5-dimetylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4-metoxi-2,5-dimetylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 259; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,08 (1H, s), 6,79 (1H, s), 5,83 (1H, s), 3,86 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,19 (3H, s).

Ví dụ 189

4-N-metyl-6-(2,4,5-trimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2,4,5-trimetylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 243; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,07 (1H, s), 7,03 (1H, s), 5,83 (1H, s), 2,91 (3H, s), 2,28 (9H, s).

Ví dụ 190

2-[2-amino-6-(metylamin)pyrimidin-4-yl]-4-clobenzonitril.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (5-clo-2-xyanophenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 260.

Ví dụ 191

6-(4,5-diclo-2-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4,5-diclo-2-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 283; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,62 (1H, s), 7,61 (1H, s), 6,06 (1H, s), 3,04 (3H, s), 2,36 (3H, s).

Ví dụ 192

6-(2,5-diclo-4-metoxiphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2,5-diclo-4-metoxiphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 299; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,52 (1H, s), 7,22 (1H, s), 6,03 (1H, s), 3,96 (3H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 193

6-(4-flo-2,5-dimetylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (4-flo-2,5-dimetylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 247; 1H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ_H 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,83 (1H, s), 2,91 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,27 (3H, s).

Ví dụ 194

4-N-metyl-6-[2-metyl-5-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [2-metyl-5-(triflometyl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 283; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,78 – 7,73 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,08 (1H, s), 3,05 (3H, s), 2,46 (3H, s).

Ví dụ 195

6-[5-clo-2-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [5-clo-2-metyl-4-(triflometyl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 317; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,69 (1H, s), 7,53 (1H, s), 5,89 (1H, s), 2,93 (3H, s), 2,40 (3H, s).

Ví dụ 196

6-[2,5-bis(triflometyl)phenyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [2,5-bis(triflometyl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 337; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 8,20 – 8,15 (2H, m), 8,10 (1H, s), 6,15 (1H, s), 3,08 (3H, s).

Ví dụ 197

6-(5-tert-butyl-2-metoxyphephenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (5-tert-butyl-2-metoxyphephenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 287; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,64 (1H, dd, J = 8,8 và 2,4 Hz), 7,51 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,25 (1H, s), 3,94 (3H, s), 3,05 (3H, s), 1,37 (9H, s).

Ví dụ 198

6-[2-metoxi-5-(propan-2-yl)phenyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [2-metoxi-5-(propan-2-yl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 273; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,49 (1H, dd, $J = 8,4$ và $2,0$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,28 (1H, s), 3,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 2,98 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 1,31 (3H, s), 1,30 (3H, s).

Ví dụ 199

6-[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [2-clo-5-(triflometyl)phenyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 303; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,87 (1H, br s), 7,82 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,81 (1H, s), 6,14 (1H, s), 3,03 (3H, s).

Ví dụ 200

6-(2-flo-5-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2-flo-5-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 233; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,58 (1H, dd, $J = 7,2$ và $2,0$ Hz), 7,28 – 7,25 (1H, m), 7,10 – 7,06 (1H, m), 6,02 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 2,94 (3H, s), 2,40 (3H, s).

Ví dụ 201

6-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (5-clo-2-metoxi-phenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 265; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,58 – 7,57 (1H, m), 7,56 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 6,27 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,05 (3H, s).

Ví dụ 202

6-(5-flo-2-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (5-flo-2-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 233; 1H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ_H 7,31 – 7,27 (1H, m), 7,08 – 7,04 (2H, m), 5,87 (1H, s), 2,94 (3H, s), 2,33 (3H, s).

Ví dụ 203

6-(2,5-dimetoxyphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2,5-dimetoxyphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 261; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,18 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,8 và 3,2 Hz), 6,27 (1H, s), 3,83 (6H, s), 2,93 (3H, s).

Ví dụ 204

6-(2-metoxy-5-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2-metoxy-5-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 245; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,36 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,20 (1H, s), 3,83 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,33 (3H, s).

Ví dụ 205

6-(2-clo-5-flophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2-clo-5-flophenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 253; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,54 – 7,50 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J = 9,2 và 3,2 Hz), 7,19 (1H, td, J = 8,8 và 3,2 Hz), 6,01 (1H, s), 2,93 (3H, s).

Ví dụ 206

3-[2-amino-6-(metylamin)pyrimidin-4-yl]-4-flobenzonitril.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (5-xyano-2-flophenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 244; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 8,26 (1H, dd, J = 6,8 và 2,0 Hz), 7,87 – 7,84 (1H, m), 7,45 – 7,40 (1H, m), 6,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 2,93 (3H, s).

Ví dụ 207

6-(2-clo-5-metoxypheyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2-clo-5-metoxypheyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 265; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,8 và 3,2 Hz), 5,99 (1H, s), 3,84 (3H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 208

6-[5-flo-2-(triflometyl)pheyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit [5-flo-2-(triflometyl)pheyl]boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 287; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,87 – 7,83 (1H, m), 7,39 – 7,34 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J = 9,2 và 2,8 Hz), 5,89 (1H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 209

6-(2,5-diclophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2,5-diclophenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 269; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,51 – 7,49 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,4 và 2,4 Hz), 6,01 (1H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 210

6-(5-clo-2-flophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (5-clo-2-flophenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 253; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,75 – 7,23 (1H, m), 7,69 – 7,65 (1H, m), 7,40 (1H, m), 6,31 (1H, s), 3,07 (3H, s).

Ví dụ 211

3-[2-amino-6-(metylamin)pyrimidin-4-yl]-4-metylbenzonitril.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (5-xyano-2-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 240; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,68 – 7,66 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,88 (1H, s), 2,93 (3H, s), 2,44 (3H, s).

Ví dụ 212

3-[2-amino-6-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-4-metoxynitril.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (5-xyano-2-metoxiphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 256; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,95 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,98 (1H, dd, $J = 8,8$ và $2,0$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,26 (1H, s), 3,97 (3H, s), 2,92 (3H, s).

Ví dụ 213

6-(2-clo-5-flo-4-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2-clo-5-flo-4-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 267; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,39 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 6,02 (1H, s), 2,92 (3H, s), 2,32 (3H, d, $J = 1,6$ Hz).

Ví dụ 214

6-(5-clo-2-flo-4-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (5-clo-2-flo-4-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 267; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,72 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 6,31 (1H, s), 3,05 (3H, s), 2,48 (3H, s).

Ví dụ 215

6-(2-clo-4-flo-5-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2-clo-4-flo-5-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 267; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,36 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 5,96 (1H, s), 2,91 (3H, s), 2,29 (3H, d, $J = 1,6$ Hz).

Ví dụ 216

4-N-xyclopropyl-6-(4-flo-2,5-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-flo-2,5-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 273; 1H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ_H 7,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,03 (1H, s), 2,63 (1H, br s), 2,33 (3H, s), 2,28 (3H, s), 0,84 – 0,79 (2H, m), 0,60 – 0,56 (2H, m).

Ví dụ 217

4-N-xyclopropyl-6-(4-metoxo-2,5-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-metoxo-2,5-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 285.

Ví dụ 218

4-N-xyclopropyl-6-(2,5-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,5-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 255; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,30 – 7,28 (2H, m), 7,23 (1H, s), 6,00 (1H, s), 3,06 (1H, br s), 2,40 (3H, s), 2,36 (3H, s), 0,93 – 0,88 (2H, m), 0,69 – 0,66 (2H, m).

Ví dụ 219

6-(5-clo-2-metylphenyl)-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (5-clo-2-metylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 275; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,33 – 7,27 (3H, m), 6,05 (1H, s), 2,65 (1H, br s), 0,84 – 0,79 (2H, m), 0,60 – 0,56 (2H, m).

Ví dụ 220

6-(5-clo-2-metylphenyl)-4-N-xyclobutylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (5-clo-2-metylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-xyclobutylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 289; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,33 – 7,26 (3H, m), 5,81 (1H, s), 4,45 (1H, br s), 2,44 – 2,37 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,05 – 1,95 (2H, m), 1,83 – 1,74 (2H, m).

Ví dụ 221

6-(5-clo-2-metylphenyl)-4-N-etylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (5-clo-2-metylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-etylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 263; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,51 – 7,46 (2H, m), 7,41 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,05 (1H, s), 3,57 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 2,37 (3H, s), 1,28 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ví dụ 222

6-(5-clo-2-metylphenyl)-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (5-clo-2-metylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 374; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,32 – 7,26 (7H, m), 5,81 (1H, s), 3,64 – 3,60 (2H, m), 2,92 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,31 (3H, s).

Ví dụ 223

4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(4-flo-2,5-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (4-flo-2,5-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 371; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,32 – 7,26 (4H, m), 7,14 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 5,79 (1H, s), 3,63 – 3,59 (2H, m), 2,92 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,30 (3H, s), 2,27 (3H, s).

Ví dụ 224

4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(2,5-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,5-dimetylphenyl)boronic và 6-clo-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 353; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,32 – 7,26 (4H, m), 7,16 – 7,09 (3H, m), 5,80 (1H, s), 3,61 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,92 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,35 (3H, s), 2,28 (3H, s).

Ví dụ 225

1-(3-{[2-amino-6-(quinolin-5-yl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrolidin-2-on.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (quinolin-5-yl)boronic và 1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrolidin-2-on. LCMS $[M+H]^+$ 363; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,90 (1H, dd, $J = 4,0$ và $1,6$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 8,8$

Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,88 – 7,84 (1H, m), 7,71 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,59 – 7,56 (1H, m), 6,07 (1H, s), 3,53 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,42 (4H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,42 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 2,12 – 2,05 (2H, m), 1,93 – 1,86 (2H, m).

Ví dụ 226

6-(2-clo-3-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ metanamin và 4-clo-6-(2-clo-3-metylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 249; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,56 – 7,54 (1H, m), 7,42 – 7,37 (2H, m), 6,11 (1H, s), 3,05 (3H, s), 2,49 (3H, s).

Ví dụ 227

6-(2-clo-3-metylphenyl)-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ xyclopropanamin và 4-clo-6-(2-clo-3-metylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 275; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,42 – 7,39 (2H, m), 6,07 (1H, s), 3,09 (1H, br s), 2,50 (3H, s), 0,92 – 0,90 (2H, m), 0,68 (2H, br s).

Ví dụ 228

6-(2-clo-3-metylphenyl)-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ 2-(4-clophenyl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2-clo-3-metylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 373; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,57 – 7,55 (1H, m), 7,41 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 8,0$ và $2,0$ Hz), 7,34 – 7,28 (4H, m), 6,08 (1H, s), 3,79 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,97 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,49 (3H, s).

Ví dụ 229

1-(3-{[2-amino-6-(2-clo-3-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrrolidin-2-on.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ 1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-on và 4-clo-6-(2-clo-3-metylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 360; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,57 – 7,55 (1H, m), 7,44 – 7,38 (2H, m), 6,13 (1H, s), 3,55 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,52 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,41 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,49 (3H, s), 2,42 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 2,09 (2H, bộ năm, $J = 7,6$ Hz), 1,92 (2H, bộ năm, $J = 7,2$ Hz).

Ví dụ 230

4-N-xyclopropyl-6-(1H-indol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ xyclopropanamin và 4-clo-6-(1H-indol-4-yl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 266; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,67 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,50 (1H, s), 7,33 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,71 (1H, s), 6,43 (1H, s), 3,10 (1H, br s), 0,92 (2H, br s), 0,69 (2H, br s).

Ví dụ 231

4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(1H-indol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ 2-(4-clophenyl)etan-1-amin và 4-clo-6-(1H-indol-4-yl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 364; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,67 – 7,66 (1H, m), 7,52 – 7,46 (1H, m), 7,35 – 7,29 (6H, m), 6,86 (1H, s), 6,44 (1H, s), 3,80 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,95 (2H, t, $J = 6,8$ Hz).

Ví dụ 232

4-N-xyclopropyl-6-(quinolin-5-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ xyclopropanamin và 4-clo-6-(quinolin-5-yl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 278; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,91 (1H, dd, $J = 4$ và $1,6$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,89 – 7,85 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,59 – 7,56 (1H, m), 6,26 (1H, s), 2,69 (1H, br s), 0,85 – 0,80 (2H, m), 0,62 – 0,59 (2H, m).

Ví dụ 233

Axit (2E)-3-{4-[2-amino-6-(metylamin)pyrimidin-4-yl]phenyl}prop-2-enoic.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (2E)-3-[4-(dihydroxyboranyl)phenyl]prop-2-enoic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 271.

Ví dụ 234

Tert-butyl 3-([2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino)metylazetidin-1-carboxylat.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ tert-butyl 3-(aminometyl)azetidin-1-carboxylat và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 384; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,19 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,12 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,82 (s, 1H), 4,05 – 4,00 (2H, m), 3,73 – 3,69 (2H, m), 3,60 – 3,59 (2H, m), 2,92 – 2,82 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,45 (9H, s).

Ví dụ 235

4-N-xyclopropyl-6-(1H-indol-5-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (1H-indol-5-yl)boronic và 6-clo-4-N-xyclopropylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 266.

Ví dụ 236

1-(3-{[2-amino-6-(1H-indol-5-yl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrrolidin-2-on.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ axit (2,3-dimetylphenyl)boronic và 1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-on. LCMS $[M+H]^+$ 351; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 8,02 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 8,4$ và $2,0$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 6,64 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 6,37 (1H, s), 3,57 – 3,51 (4H, m), 3,42 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,43 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 2,10 (2H, bộ năm, $J = 8,4$ Hz), 1,93 (2H, bộ năm, $J = 7,2$ Hz).

Ví dụ 237

tert-Butyl 4-((2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ 4-clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin và tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat. LCMS $[M+H]^+$ 398; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,19 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,13 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 7,2$ và $0,8$ Hz), 5,82 (1H, s), 4,07 – 4,05 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,03 – 1,99 (2H, s), 1,49 (9H, s), 1,42 – 1,39 (2H, m).

Ví dụ 238

Etyl 4-((2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ 4-clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin và etyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat. LCMS $[M+H]^+$ 370; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7,19 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,11 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,82 (1H, s), 4,15 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,15 – 4,09 (3H, m), 3,07 – 2,98 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,04 – 2,01 (2H, m), 1,48 – 1,39 (2H, m), 1,29 (4H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ví dụ 239

tert-Butyl (3-((2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimetylpropyl)cacbammat.

Điều chế theo quy trình chung 3 từ 4-clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin và tert-butyl N-(3-amino-2,2-dimetylpropyl)cacbammat. LCMS $[M+H]^+$ 400.

Ví dụ 240

6-(5-clo-4-metoxi-2-metylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 6 từ axit (5-clo-4-metoxi-2-metylphenyl)boronic và 6-iodo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 279.

Ví dụ 241

6-(3-clo-2-metylphenyl)-4-N-[(1R)-1-phenyletyl]pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin (25mg, 0,098mmol) và (+)1-phenyletan-1-amin (0,050mL) được khuấy ở 150°C trong 1 giờ. Vật liệu thô được hòa tan trong MeOH (2mL) và tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 339; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ_H ppm 9,25 (1 H, d, $J=8,08$ Hz) 7,62 - 7,71 (1 H, m) 7,24 - 7,47 (7 H, m) 6,23 (0,1 H, s) 6,09 (0,9 H, s) 5,35 (1 H, quin, $J=7,26$ Hz) 2,31 (2,7 H, s) 2,13 (0,3 H, s) 1,46 - 1,57 (3 H, m).

Ví dụ 242

6-(3-clo-2-metylphenyl)-4-N-(2-phenylpropan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin (25mg, 0,098mmol) và 2-phenylpropan-2-amin (0,050mL) được khuấy ở 150°C trong 24 giờ. Vật liệu thô được hòa tan trong MeOH (2mL) và tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm

mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 353; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 12,45 (1 H, br, s,) 8,96 (1 H, br, s,) 7,12 - 7,79 (8 H, m) 6,22 (1 H, s) 2,31 (3 H, s) 1,79 (6 H, br. s.)

Ví dụ 243

6-(3-clo-2-metylphenyl)-4-N-[1-(1H-indol-3-yl)propan-2-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin (25mg, 0,098mmol) và 1-(1H-indol-3-yl)propan-2-amin (0,050mL) được khuấy ở 150°C trong 1 giờ. Vật liệu thô được hòa tan trong MeOH (2mL) và tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 392; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 12,34 (1 H, br, s,) 10,90 (0,9 H, s) 10,85 (0,1 H, br, s,) 8,79 (0,9 H, d, $J=7,83$ Hz) 8,63 (0,1 H, d, $J=9,09$ Hz) 7,66 (0,9 H, dd, $J=7,20, 2,15$ Hz) 7,62 (0,1 H, d, $J=7,58$ Hz) 7,54 (1 H, d, $J=7,83$ Hz) 7,28 - 7,43 (3 H, m) 7,20 (0,9 H, d, $J=2,27$ Hz) 6,95 - 7,13 (2 H, m) 6,89 - 6,95 (0,1 H, m) 5,99 (0,9 H, s) 5,93 (0,1 H, s) 4,39 - 4,50 (1 H, m) 2,86 - 3,03 (2 H, m) 2,30 (2,7 H, s) 2,14 (0,3 H, s) 1,27 (0,3 H, d, $J=6,32$ Hz) 1,20 (2,7 H, d, $J=6,57$ Hz).

Ví dụ 244

4-N-{bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl}-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin (25mg, 0,098mmol) và bixyclo[2.2.1]heptan-2-amin (0,050mL) được khuấy ở 150°C trong 1 giờ. Vật liệu thô được hòa tan trong MeOH (~2mL) và tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 329; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 8,66 (1 H, br, s,) 7,62 - 7,69 (1 H, m) 7,35 - 7,44 (2 H, m) 5,99 (1 H, s) 3,87 (1 H, br, s,) 2,30 (3 H, s) 2,27 - 2,35 (1 H, m) 2,24 (1 H, d, $J=3,28$ Hz) 1,70 - 1,80 (1 H, m) 1,33 - 1,60 (4 H, m) 1,09 - 1,26 (3 H, m)

Ví dụ 245

6-(3-clo-2-metylphenyl)-4-N-etylpyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin (25mg, 0,098mmol), 70% etanamin (0,050mL) và n-butanol (2mL) được khuấy trong bình bịt kín ở 120°C trong 8 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và vật liệu thô được hòa tan trong MeOH (2mL) và tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS

$[M+H]^+$ 263; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 12,49 (1 H, br, s,) 8,86 (0,9 H, t, $J=5,18$ Hz) 8,63 - 8,73 (0,1 H, m) 7,60 - 7,70 (1 H, m) 7,34 - 7,45 (2 H, m) 6,34 (0,1 H, br, s,) 6,02 (0,9 H, s) 3,23 - 3,58 (2 H, m) 2,33 (0,3 H, s) 2,30 (2,7 H, s) 1,18 (2,7 H, t, $J=7,20$ Hz) 1,08 - 1,14 (0,3 H, m)

Ví dụ 246

6-(3-clo-2-metylphenyl)-4-N-(propan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin (25mg, 0,098 mmol), propan-2-amin (0,050mL) và n-butanol (2mL) được khuấy trong bình bịt kín ở 120°C trong 8 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và vật liệu thô được hòa tan trong MeOH (2mL) và tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 277.

Ví dụ 247

4-N-[2-(2-clophenoxy)etyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (13mg, 0,054mmol) và 1-(2-aminoetoxy)-2-clobenzen (18mg, 0,11mmol) được khuấy ở 150° trong 1 giờ. Vật liệu thô được hòa tan trong MeOH (1mL) và tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 369.

Ví dụ 248

4-N-[2-(5-clo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin (23mg, 0,10mmol), 2-(5-clo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etan-1-amin (20mg, 0,10mmol), Et_3N (0,040mL, 0,30mmol) và 1-butanol (0,20mL) được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. Thêm MeOH (1mL) và hỗn hợp được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 393.

Ví dụ 249

4-N-[2-(2,5-dimetyl-1H-indol-3-yl)etyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (12mg, 0,050mmol) và 2-(2,5-

dimethyl-1H-indol-3-yl)etan-1-amin (0,020mL) được khuấy ở 150°C trong 1 giờ. Vật liệu thô được hòa tan trong MeOH (1mL) và tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 386; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,30 (1 H, br, s,) 10,65 (0,9 H, s) 10,60 (0,1 H, s) 8,82 (0,9 H, t, $J=5,56$ Hz) 8,56 - 8,67 (0,1 H, m) 7,06 - 7,41 (5 H, m) 6,70 - 6,85 (1 H, m) 5,97 (0,9 H, s) 5,76 (0,1 H, s) 3,58 (1,8 H, q, $J=6,65$ Hz) 3,48 (0,2 H, d, $J=6,32$ Hz) 2,93 (0,8 H, t, $J=7,07$ Hz) 2,80 - 2,89 (0,2 H, m) 2,23 - 2,38 (9 H, m) 2,17 (2,7 H, s) 2,06 (0,3 H, s)

Ví dụ 250

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-[2-(pyridin-3-yloxy)propyl]pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (12mg, 0,050mmol) và 3-[(1-aminopropan-2-yl)oxy]pyridin (15mg, 0,10mmol) được khuấy ở 150°C trong 1 giờ. Vật liệu thô được hòa tan trong MeOH (1mL) và tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 350.

Ví dụ 251

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-(1H-indazol-5-ylmetyl)pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (12mg, 0,050mmol), 1H-indazol-5-ylmetanamin (15mg, 0,10mmol), Et_3N (0,040mL, 0,30mmol) và 1-butanol (0,20mL) được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. Thêm MeOH (1mL) và hỗn hợp được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 345.

Ví dụ 252

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-(1H-indazol-6-ylmetyl)pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (12mg, 0,050mmol), 1H-indazol-6-ylmetanamin (15mg, 0,10mmol), Et_3N (0,040mL, 0,30mmol) và 1-butanol (0,20mL) được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. Thêm MeOH (1mL) và hỗn hợp được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 345

Ví dụ 253

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-[(2-metoxypyridin-4-yl)metyl]pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (12mg, 0,050mmol), (2-metoxypyridin-4-yl)metanamin (14mg, 0,10 mmol), Et₃N (0,040 mL, 0,30 mmol) và 1-butanol (0,20mL) được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. Thêm MeOH (1mL) và hỗn hợp được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS [M+H]⁺ 336.

Ví dụ 254

4-N-[(5-clopyrazin-2-yl)metyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (12mg, 0,050mmol), (5-clopyrazin-2-yl)metanamin (14mg, 0,10mmol), Et₃N (0,040mL, 0,30mmol) và 1-butanol (0,20mL) được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. Thêm MeOH (1mL) và hỗn hợp được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS [M+H]⁺ 341.

Ví dụ 255

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmetyl}pyrimidin-2,4-diamin.

4-Clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (12mg, 0,050mmol), imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmetanamin (14mg, 0,10mmol), Et₃N (0,040mL, 0,30mmol) và 1-butanol (0,20mL) được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. Thêm MeOH (1mL) và hỗn hợp được tinh sạch bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS [M+H]⁺ 345.

Ví dụ 256

tert-Butyl 4-{4-[2-amino-6-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-2-(metoxymetyl)phenoxy-metyl}piperidin-1-carboxylat.

Hỗn hợp chứa 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (24mg, 0,15 mmol), tert-butyl 4-[4-(dimetoxymetoxymetyl)-2-(metoxymetyl)phenoxy-metyl]piperidin-1-carboxylat (67mg, 0,17mmol), natri cacbonat (41mg, 0,30mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (9mg, 0,008 mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) và nước (1,5mL) gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS [M+H]⁺ 458.

Ví dụ 257

6-[3-(metoxymetyl)-4-(piperidin-4-ylmetoxy)phenyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin hydroclorua.

Dung dịch chứa tert-butyl 4-{4-[2-amino-6-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-2-(metoxymetyl)-phenoxymetyl}piperidine-1-carboxylat (45mg, 0,10mmol; Ví dụ 256) trong metanol (3mL) được xử lý bằng HCl 4M trong 1,4-dioxan (1mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, cô đặc và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn. LCMS $[M+H]^+$ 358.

Ví dụ 258

3-[2-amino-6-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-2-metylbenzonitril.

Hỗn hợp chứa 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (24mg, 0,15mmol), axit (3-xyano-2-metylphenyl)boronic (29mg, 0,18 mmol), natri cacbonat (41mg, 0,30mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (9mg, 0,008mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 240.

Ví dụ 259

6-(4-metoxi-2,3-dimetylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (24mg, 0,15mmol), axit (4-metoxi-2,3-dimetylphenyl)boronic (32mg, 0,18mmol), natri cacbonat (41mg, 0,30mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (9mg, 0,008mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 259.

Ví dụ 260

6-(4-flo-2,3-dimetylphenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (24mg, 0,15mmol), axit (4-flo-2,3-dimetylphenyl)boronic (30mg, 0,18mmol), natri cacbonat (41mg, 0,30 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (9mg, 0,008mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 247.

Ví dụ 261

6-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin (24mg, 0,15mmol), axit (2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)boronic (30mg, 0,18mmol), natri cacbonat (41mg, 0,30mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (9mg, 0,008mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 243.

Ví dụ 262

4-N-methyl-6-[2-methyl-5-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 6-clo-4-N-methylpyrimidin-2,4-diamin (24mg, 0,15mmol), axit [2-methyl-5-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl]boronic (51mg, 0,18mmol), natri cacbonat (41mg, 0,30mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (9mg, 0,008mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 364.

Ví dụ 263

4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (28mg, 0,10mmol), 2-(4-clophenyl)etan-1-amin (22mg, 0,14mmol) và bazơ Hünig (36μL, 0,20mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 393. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H ppm 12,56 (br, s., 1 H), 8,90 (br, s., 1 H), 7,83 - 7,89 (m, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 2 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 3,63 (q, J=6,4 Hz, 2 H), 2,89 (t, J=7,1 Hz, 2H).

Ví dụ 264

4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(2-methylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 6-clo-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin (34mg, 0,12mmol), axit (2-methylphenyl)boronic (20mg, 0,14mmol), natri cacbonat (33mg, 0,24 mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (7mg, 0,006 mmol) trong

1,4-dioxan/nước (4mL; 4:1) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 339.

Ví dụ 265

4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-[3-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 6-clo-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin (34mg, 0,12 mmol), axit [3-(triflometyl)phenyl]boronic (27mg, 0,14mmol), natri cacbonat (33mg, 0,24mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (7mg, 0,006mmol) trong 1,4-dioxan/nước (4 mL; 4:1) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 393.

Ví dụ 266

4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(quinolin-5-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 6-clo-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin (34mg, 0,12mmol), axit (quinolin-5-yl)boronic (25mg, 0,14mmol), natri cacbonat (33mg, 0,24mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (7mg, 0,006mmol) trong 1,4-dioxan/nước (4mL; 4:1) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 376.

Ví dụ 267

4-N-[2-(4-clophenyl)xyclopropyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (28mg, 0,12mmol), 2-(4-clophenyl)xyclopropan-1-amin (43mg, 0,26 mmol) và bazơ Hünig (90μL, 0,52mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 365.

Ví dụ 268

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(pyridin-3-yl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (28mg, 0,12mmol), 2-(pyridin-3-yl)etan-1-amin (21mg, 0,17mmol) và bazơ Hünig (42μL, 0,24 mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 320.

Ví dụ 269

3-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)phenol.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (28mg, 0,12mmol), 3-(2-aminoethyl)phenol (23mg, 0,17mmol) và bazơ Hünig (42μL, 0,24mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS [M+H]⁺ 335.

Ví dụ 270

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-[3-(morpholin-4-yl)propyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (28mg, 0,12mmol), 3-(morpholin-4-yl)propan-1-amin (24mg, 0,17mmol) và bazơ Hünig (42μL, 0,24mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS [M+H]⁺ 342.

Ví dụ 271

tert-butyl N-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)cacbammat.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (28mg, 0,12mmol), tert-butyl N-(2-aminoethyl)cacbammat (27mg, 0,17mmol) và bazơ Hünig (42μL, 0,24mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS [M+H]⁺ 358.

Ví dụ 272

N-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)axetamit.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (28mg, 0,12mmol), N-(2-aminoethyl)axetamit (17mg, 0,17mmol) và bazơ Hünig (42μL, 0,24mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS [M+H]⁺ 300.

Ví dụ 273

Benzyl N-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)cacbammat.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (28mg, 0,12mmol), benzyl N-(2-aminoethyl)cacamat hydroclorua (39mg, 0,17mmol) và bazơ Hünig (42μL, 0,24mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 392.

Ví dụ 274

tert-butyl N-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)-N-metylcacamat.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (28mg, 0,12mmol), tert-butyl N-(2-aminoethyl)-N-metylcacamat (29mg, 0,17mmol) và bazơ Hünig (42μL, 0,24mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 372.

Ví dụ 275

Tert-butyl N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-cacamat.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (28mg, 0,12mmol), tert-butyl N-(3-aminopropyl)cacamat (29mg, 0,17mmol) và bazơ Hünig (42μL, 0,24mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 372.

Ví dụ 276

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[3-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (28mg, 0,12mmol), 3-(5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propan-1-amin (23mg, 0,17mmol) và bazơ Hünig (42μL, 0,24mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 337.

Ví dụ 277

3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}-1-(morpholin-4-yl)propan-1-on.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (23mg, 0,10mmol), 3-amino-1-(morpholin-4-yl)propan-1-on (22mg, 0,14mmol) và bazơ Hünig (35μL, 0,20mmol) trong n-butanol (1,5mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế.

LCMS $[M+H]^+$ 356.

Ví dụ 278

4-N-[(4-benzylmorpholin-2-yl)metyl]-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (23mg, 0,10mmol), (4-benzylmorpholin-2-yl)metanamin (29mg, 0,14mmol) và bazơ Hünig (35μL, 0,20mmol) trong n-butanol (1,5mL) gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế.

LCMS $[M+H]^+$ 404.

Ví dụ 279

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-[(4-metansulfonylphenyl)metyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (23mg, 0,10 mmol), (4-metansulfonylphenyl)metanamin hydroclorua (31mg, 0,14mmol) và bazơ Hünig (35μL, 0,20mmol) trong n-butanol (1,5mL) gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 383.

Ví dụ 280

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-{[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]metyl}pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (23mg, 0,10mmol), [4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]metanamin (29mg, 0,14mmol) và bazơ Hünig (35μL, 0,20mmol) trong n-butanol (1,5mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 403.

Ví dụ 281

4-N-[(3S)-1-azabixclo[2.2.2]octan-3-yl]-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (23mg, 0,10mmol), (S)-quinuclidin-3-amin hydroclorua (29mg, 0,14mmol) và bazơ Hünig (35μL, 0,20mmol) trong n-butanol (1,5mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS [M+H]⁺ 324.

Ví dụ 282

tert-butyl 2-([2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino)methylpyrrolidin-1-carboxylat.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (23mg, 0,10mmol), tert-butyl 2-(aminomethyl)pyrrolidine-1-carboxylat (28mg, 0,14mmol) và bazơ Hünig (35μL, 0,20mmol) trong n-butanol (1,5mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS [M+H]⁺ 398.

Ví dụ 283

Tert-butyl 4-([2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino)methylpiperidin-1-carboxylat.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (23mg, 0,10mmol), tert-butyl 4-(aminomethyl)piperidine-1-carboxylat (30mg, 0,14mmol) và bazơ Hünig (35μL, 0,20mmol) trong n-butanol (1,5mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 85°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS [M+H]⁺ 412.

Ví dụ 284

1-(3-{[2-amino-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrrolidin-2-on.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (19mg, 0,070mmol) và 1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-on (49μL, 0,35mmol) trong n-butanol (1mL) được

gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 380.

Ví dụ 285

1-(3-{[2-amino-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrolidin-2-on.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin (19mg, 0,076mmol) và 1-(3-aminopropyl)pyrolidin-2-on (53μL, 0,38mmol) trong n-butanol (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 360.

Ví dụ 286

1-(3-{[2-amino-6-(4-flo-2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrolidin-2-on.

Hỗn hợp chứa 1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrolidin-2-on (27mg, 0,10mmol), axit (4-flo-2,3-dimetylphenyl)boronic (18mg, 0,11mmol), natri cacbonat (28mg, 0,20mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (6mg, 0,005mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C trong 2 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 358.

Ví dụ 287

1-(3-{[2-amino-6-(4-metoxi-2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrolidin-2-on.

Hỗn hợp chứa 1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrolidin-2-on (27mg, 0,10mmol), axit (4-metoxi-2,3-dimetylphenyl)boronic (20mg, 0,11mmol), natri cacbonat (28mg, 0,20mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (6mg, 0,005mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C trong 2 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 370.

Ví dụ 288

1-(3-{[2-amino-6-(4-methyl-1H-indazol-5-yl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrrolidin-2-on.

Hỗn hợp chứa 1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-one (27mg, 0,10mmol), axit (4-methyl-1H-indazol-5-yl)boronic (19mg, 0,11mmol), natri cacbonat (28mg, 0,20mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (6mg, 0,005mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C trong 2 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 366.

Ví dụ 289

1-[3-({2-amino-6-[2-methyl-5-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)propyl]pyrrolidin-2-on.

Hỗn hợp chứa 1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-on (27mg, 0,10mmol), axit [2-methyl-5-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl]boronic (31mg, 0,11mmol), natri cacbonat (28mg, 0,20mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (6mg, 0,005mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C trong 2 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 475.

Ví dụ 290

1-(3-{[2-amino-6-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrrolidin-2-on.

Hỗn hợp chứa 1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-on (27mg, 0,10mmol), axit (2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)boronic (18mg, 0,11mmol), natri cacbonat (28mg, 0,20mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (6mg, 0,005mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C trong 2 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 354.

Ví dụ 291

1-(3-{[2-amino-6-(2,5-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrrolidin-2-on.

Hỗn hợp chứa 1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-on (27mg, 0,10mmol), axit (2,5-dimetylphenyl)boronic (17mg, 0,11mmol), natri cacbonat (28mg, 0,20mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (6mg, 0,005mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C trong 2 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 340.

Ví dụ 292

1-(3-{[2-amino-6-(5-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrrolidin-2-on.

Hỗn hợp chứa 1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-on (27mg, 0,10mmol), axit (5-clo-2-metylphenyl)boronic (19mg, 0,11mmol), natri cacbonat (28mg, 0,20mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (6mg, 0,005mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C trong 2 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 360.

Ví dụ 293

1-[3-({2-amino-6-[2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-4-yl}amino)propyl]pyrrolidin-2-on.

Hỗn hợp chứa 1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-on (27mg, 0,10mmol), axit [2-(triflometyl)phenyl]boronic (21mg, 0,11mmol), natri cacbonat (28mg, 0,20mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (6mg, 0,005mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C trong 2 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 380.

Ví dụ 294

1-(3-{[2-amino-6-(1H-indol-4-yl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)pyrrolidin-2-on.

Hỗn hợp chứa 1-{3-[(2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino]propyl}pyrrolidin-2-on (27mg, 0,10mmol), axit (1H-indol-4-yl)boronic (18mg, 0,11mmol), natri cacbonat (28mg, 0,20mmol) và paladi tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (6mg, 0,005mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C trong

2 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 351.

Ví dụ 295

4-N- $\{[1-(4\text{-clophenyl})\text{xyclopropyl}]\text{metyl}\}$ -6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (47mg, 0,20mmol), $[1-(4\text{-clophenyl})\text{xyclopropyl}]\text{metanamin}$ hydroclorua (65mg, 0,30mmol) và bazơ Hünig (70 μ L, 0,40mmol) trong n-butanol (1,5mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 130°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 379.

Ví dụ 296

4-(2- $\{[2\text{-amino-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl}]\text{amino}\}$ etyl)benzen-1-sulfonamit.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (41mg, 0,15mmol), 4-(2-aminoetyl)benzen-1-sulfonamit (45mg, 0,23mmol) và bazơ Hünig (39 μ L, 0,23mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C trong 48 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 438.

Ví dụ 297

4-(2- $\{[2\text{-amino-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl}]\text{amino}\}$ etyl)benzen-1-sulfonamit.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin (38mg, 0,15mmol), 4-(2-aminoetyl)benzen-1-sulfonamit (45mg, 0,23mmol) và bazơ Hünig (39 μ L, 0,23mmol) trong n-butanol (2mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C trong 48 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 418. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} ppm 12,33 (br, s, 1 H), 8,89 (br, s, 1 H), 7,77 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,48 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 7,37 - 7,41 (m, 2 H), 7,32 (s, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 3,67 (q, $J=6,7$ Hz, 2 H), 2,98 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H).

Ví dụ 298

4-N-(Adamantan-1-yl)-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (25mg) và adamantylamin (50mg) được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp, được pha loãng trong metanol sau đó tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 389.

Ví dụ 299

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-[(1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptan-3-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (25mg) và (1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptan-3-amin (50mg) được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp, pha loãng trong metanol sau đó tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 391.

Ví dụ 300

6-(2,3-Diclophenyl)-4-N-({3-[(4-metylpiperidin-1-yl)metyl]phenyl}metyl)-pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (25mg) và {3-[(4-metylpiperidin-1-yl)metyl]phenyl}metanamin (50mg) gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp, pha loãng trong metanol và sau đó tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 456.

Ví dụ 301

4-(2-{[2-Amino-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)phenol.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (25mg) và 4-(2-aminoetyl)phenol (50mg) được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp, pha loãng trong metanol sau đó tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 375.

Ví dụ 302

Etyl 4-{[2-amino-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-carboxylat.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (25mg) và etyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (50mg) được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp, được pha loãng trong metanol sau đó tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS

$[M+H]^+$ 410.

Ví dụ 303

N-(4-{[2-Amino-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}butyl)axetamit.

Dung dịch chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (25mg; 0,1mmol) trong n-BuOH (1,0mL) được gia nhiệt ở 130°C với N-(4-aminobutyl)axetamit (1 đương lượng) và trietylamin (1 đương lượng). Sau 18 giờ, làm ngừng phản ứng và làm bay hơi. Phần cặn được tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 368.

Ví dụ 304

6-(2,3-Diclophenyl)-4-N-{trixyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-yl}pyrimidin-2,4-diamin.

Dung dịch chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (25mg; 0,1mmol) trong n-BuOH (1,0mL) được gia nhiệt ở 130°C bằng trixyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-amin (1 đương lượng) và trietylamin (1 đương lượng). Sau 18 giờ, làm ngừng phản ứng và làm bay hơi. Phần cặn được tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 375.

Ví dụ 305

6-(2,3-Diclophenyl)-4-N-{[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phenyl]metyl}pyrimidin-2,4-diamin.

Dung dịch chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (25mg; 0,1mmol) trong n-BuOH (1,0mL) được gia nhiệt ở 130°C bằng [4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phenyl]metanamin (1 đương lượng) và trietylamin (1 đương lượng). Sau 18 giờ, làm ngừng phản ứng và làm bay hơi. Phần cặn được tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 429.

Ví dụ 306

4-N-[2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)etyl]-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Dung dịch chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (25mg; 0,1mmol) trong n-BuOH (1,0mL) được gia nhiệt ở 130°C với 2-(1-benzylpiperidin-4-yl)etan-1-amin (1 đương lượng) và trietylamin (1 đương lượng). Sau 18 giờ, làm ngừng phản ứng và làm bay hơi. Phần cặn được tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 456.

Ví dụ 307

6-(2,3-Diclophenyl)-4-N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmetyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Dung dịch chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (25mg; 0,1mmol) trong n-BuOH (1,0mL) được gia nhiệt ở 130 độ với 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmetanamin (1 đương lượng) và trietylamin (1 đương lượng). Sau 18 giờ, làm ngừng phản ứng và làm bay hơi. Phần cặn được tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 403.

Ví dụ 308

N-{3-[2-amino-6-(metylaminopyrimidin-4-yl]phenyl}-3-hydroxypyridin-2-carboxamit.

Lượng đẳng mol của axit 3-hydroxypyridin-2-carboxylic (0,24mmol) và 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin được hòa tan trong 2ml DMF sau đó thêm hydroxybenzotriazol (1,0 đương lượng) và N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (1,5 đương lượng). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được sau đó được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế.

LCMS $[M+H]^+$ 337; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 12,15 (1 H, br, s), 11,17 (1 H, s), 8,86 (1 H, m, $J=5,05$ Hz), 8,25 - 8,35 (2 H, m), 8,03 (1 H, dd, $J=8,08$, 1,26 Hz), 7,59 - 7,68 (2 H, m), 7,52 (2 H, dd, $J=8,46$, 1,39 Hz), 6,36 (1 H, s), 2,95 (3 H, d, $J=4,80$ Hz).

Ví dụ 309

N-{3-[2-Amino-6-(metylaminopyrimidin-4-yl]phenyl}prop-2-enamit.

Thêm từ từ prop-2-enoyl clorua (1,0 đương lượng) vào hỗn dịch được khuấy chứa 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,29mmol) và trietylamin (1,5 đương lượng) trong axetonitril (2mL) ở 0°C. Hỗn hợp được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 270; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 10,35 (1 H, s), 8,23 (1 H, t, $J=1,89$ Hz), 7,79 (1 H, d, $J=8,08$ Hz), 7,56 - 7,69 (4 H, m), 7,34 - 7,52 (4 H, m), 6,88 (1 H, s), 6,84 (1 H, s), 6,18 (1 H, s), 5,98 (2 H, s), 2,80 (3 H, d, $J=4,80$ Hz).

Ví dụ 310

(2E)-N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}-3-phenylprop-2-enamit.

Thêm nhỏ giọt, có khuấy, (E)-3-phenylprop-2-enoyl clorua (1,0 đương lượng) vào hỗn dịch chứa 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,25mmol) và triethylamin (1,5 đương lượng) trong axetonitril (2mL) ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 346; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 10,35 (s, 1 H), 8,23 (t, $J=1,89$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,69 (m, 4 H), 7,34 - 7,52 (m, 4 H), 6,88 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 2,80 (d, $J=4,80$ Hz, 3 H).

Ví dụ 311

N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]-2-methylphenyl}prop-2-enamit.

Thêm nhỏ giọt, có khuấy, prop-2-enoyl clorua (1,0 đương lượng) vào hỗn dịch chứa 6-(3-amino-2-metyl-phenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,39mmol) và triethylamin (1,5 đương lượng) trong axetonitril (3mL) ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 284; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 9,57 (1 H, s), 7,41 (1 H, d, $J=7,58$ Hz), 7,20 (1 H, t, $J=7,83$ Hz), 7,10 (1 H, d, $J=6,82$ Hz), 6,83 (1 H, br, s), 6,54 (1 H, dd, $J=17,05, 10,23$ Hz), 6,25 (1 H, dd, $J=17,05, 2,15$ Hz), 5,97 (2 H, s), 5,73 - 5,78 (1 H, m), 5,71 (1 H, s), 2,77 (3 H, d, $J=4,55$ Hz), 2,14 (3 H, s).

Ví dụ 312

(2E)-N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}-4-(dimethylamino)but-2-enamit.

Thêm liên tiếp axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic; hydroclorua (1,0 đương lượng), triethylamin (3,0 đương lượng) và axit n-propanphosphonic anhydrua (T3P, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-(3-aminophenyl)-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (0,29mol) trong axetonitril (4mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc dung dịch và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 327; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 10,17 (1 H, s), 8,20 (1 H, t, $J=1,77$ Hz), 7,71 (1 H, d, $J=8,08$ Hz), 7,58 (1 H, d, $J=7,83$ Hz), 7,36 (1 H, t, $J=7,83$ Hz), 6,81 - 6,96 (1

H, m), 6,70 - 6,80 (1 H, m), 6,28 (1 H, dt, $J=15,35, 1,55$ Hz), 6,16 (1 H, s), 5,97 (2 H, s), 3,06 (2 H, dd, $J=6,06, 1,52$ Hz), 2,79 (3 H, d, $J=4,80$ Hz), 2,18 (6 H, s).

Ví dụ 313

N-{3-[2-amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}eten-1-sulfonamit.

Thêm nhỏ giọt, có khuấy, etensulfonyl clorua (0,9 đương lượng) trong 0,5ml axetonitril vào hỗn dịch chứa 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,20mmol) và trietylamin (1,1 đương lượng) trong axetonitril (1,5mL) ở -60°C . Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 2 giờ. Sau đó lọc dung dịch và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 306; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} ppm 11,98 (1 H, br, s), 10,38 (1 H, br, s), 8,79 (1 H, br, s), 7,31 - 7,60 (4 H, m), 6,85 (1 H, dd, $J=16,42, 9,85$ Hz), 6,25 (1 H, s), 6,18 (1 H, d, $J=16,42$ Hz), 6,08 (1 H, d, $J=9,85$ Hz), 2,93 (3 H, d, $J=4,80$ Hz).

Ví dụ 314

N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}prop-2-ynamit.

Thêm lần lượt axit prop-2-ynoic (1,0 đương lượng), trietylamin (2,0 đương lượng) và axit n-propanphosphonic anhydrit (T3P, 1,7 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,30mol) trong axetonitril (5mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc dung dịch và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 268; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} ppm 8,19 (1 H, br, s), 7,84 (1 H, d, $J=7,83$ Hz), 7,65 (1 H, d, $J=7,83$ Hz), 7,46 (1 H, d, $J=13,39$ Hz), 7,38 (1 H, t, $J=7,83$ Hz), 7,00 (1 H, d, $J=13,89$ Hz), 6,28 (1 H, br, s), 5,97 (2 H, s), 2,78 (3 H, d, $J=4,55$ Hz).

Ví dụ 315

N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}-2-oxopropanamit.

Thêm lần lượt axit pyruvic (1,0 đương lượng), trietylamin (2,5 đương lượng) và axit n-propanphosphonic anhydrit (T3P, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,39mol) trong axetonitril (4mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc dung dịch và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 286.

Ví dụ 316

N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}-2-oxo-2-phenylaxetamit.

Thêm lần lượt axit 2-oxo-2-phenyl-axetic (0,9 đương lượng), triethylamin (2,5 đương lượng) và n-axit propanphosphonic anhydrit (T3P, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,42mol) trong axetonitril (4mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 348; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 8,30 - 8,36 (1 H, m), 8,00 - 8,11 (2 H, m), 7,66 - 7,84 (3 H, m), 7,59 - 7,66 (2 H, m), 7,45 (1 H, t, $J=7,96$ Hz), 6,90 (1 H, br, s), 6,19 (1 H, s), 6,01 (2 H, s), 2,80 (3 H, d, $J=4,80$ Hz).

Ví dụ 317

N-{4-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}prop-2-enamit.

Thêm nhỏ giọt, có khuấy, prop-2-enoyl clorua (1,0 đương lượng) vào hỗn dịch chứa 6-(4-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,29mmol) và triethylamin (1,5 đương lượng) ở tetrahydrofuran (2mL) ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 270; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 10,28 (1 H, s), 7,89 (2 H, d, $J=8,8$ Hz), 7,58 - 7,75 (2 H, m), 6,76 (1 H, br, s), 6,40 - 6,49 (1 H, m), 6,24 - 6,30 (1 H, m), 6,17 (1 H, s), 5,94 (2 H, s), 5,58 - 5,80 (1 H, m), 2,79 (3 H, d, $J=4,8$ Hz).

Ví dụ 318

N-({4-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}metyl)prop-2-enamit.

Thêm nhỏ giọt, có khuấy, prop-2-enoyl clorua (1,0 đương lượng) vào hỗn dịch chứa 6-[4-(aminometyl)phenyl]-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,29mmol) và triethylamin (1,5 đương lượng) trong tetrahydrofuran (2mL) ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 284.

Ví dụ 319

N-({3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}methyl)prop-2-enamit.

Thêm nhỏ giọt, có khuấy, prop-2-enoyl clorua (1,0 đương lượng) vào hỗn dịch chứa 6-[3-(aminomethyl)phenyl]-4-N-methyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,16mmol) và triethylamin (1,5 đương lượng) axetonitril (4mL) ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 284.

Ví dụ 320

N-{3-[2-Amino-6-(ethylamino)pyrimidin-4-yl]-4-methylphenyl}prop-2-enamit.

Thêm nhỏ giọt, có khuấy, prop-2-enoyl clorua (1,0 đương lượng) vào hỗn dịch chứa 6-(5-amino-2-methyl-phenyl)-4-N-methyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,48mmol) và triethylamin (1,7 đương lượng) trong axetonitril (3mL) ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 284; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 10,10 (1 H, s), 7,46 - 7,75 (2 H, m), 7,16 (1 H, d, $J=8,34$ Hz), 6,80 (1 H, br, s), 6,37 - 6,46 (1 H, m), 6,23 (1 H, dd, $J=17,05, 2,15$ Hz), 5,95 (2 H, s), 5,62 - 5,84 (2 H, m), 2,77 (3 H, d, $J=4,55$ Hz), 2,27 (3 H, s).

Ví dụ 321

N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}-5-clo-2-hydroxybenzamit.

Lượng đẳng mol của axit 5-clo-2-hydroxy-benzoic và 6-(3-aminophenyl)-4-N-methyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,24mmol) được hòa tan trong DMF (2mL), sau đó thêm hydroxybenzotriazol (1,0 đương lượng) và N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (1,5 đương lượng). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được sau đó được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 370; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 15,10 (1 H, br. s), 8,08 - 8,16 (1 H, m), 7,86 (1 H, d, $J=7,58$ Hz), 7,64 (1 H, d, $J=3,03$ Hz), 7,49 (1 H, d, $J=7,33$ Hz), 7,32 (1 H, t, $J=7,96$ Hz), 6,93 (1 H, dd, $J=8,84, 3,03$ Hz), 6,78 - 6,89 (1 H, m), 6,40 (1 H, d, $J=8,84$ Hz), 6,20 (1 H, s), 6,03 (2 H, s), 2,80 (3 H, d, $J=4,55$ Hz).

Ví dụ 322

N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}-2-hydroxyaxetamit.

Lượng đẳng mol của axit 2-hydroxyaxetic và 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,24mmol) được hòa tan trong 2ml DMF, sau đó thêm hydroxybenzotriazol (1,0 đương lượng) trong 1mL DMF và N,N'-dixyclohexylcarbodiimide (1,5 đương lượng, hòa tan trong xylen). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 274; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 12,06 (1 H, br, s,), 9,75 - 10,10 (1 H, m), 8,83 (1 H, d, $J=4,55$ Hz), 8,22 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, $J=9,35$ Hz), 7,54 (1 H, t, $J=7,96$ Hz), 7,40 (1 H, d, $J=8,08$ Hz), 6,30 (1 H, s), 5,61 - 5,97 (1 H, m), 4,03 (2 H, s), 2,94 (3 H, d, $J=4,80$ Hz).

Ví dụ 323

N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}-2-(4-clophenyl)-2-hydroxyaxetamid.

Lượng đẳng mol của 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,24mmol) và axit 2-(4-clophenyl)-2-hydroxy-axetic được hòa tan trong 2ml DMF, sau đó thêm hydroxybenzotriazol (1,0 đương lượng) trong 1mL DMF và N,N'-dixyclohexylcarbodiimide (1,5 đương lượng; là dung dịch trong xylen). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp sau đó được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 384; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 10,05 (1 H, s), 8,22 (1 H, t, $J=1,89$ Hz), 7,69 (1 H, d, $J=8,59$ Hz), 7,59 (1 H, d, $J=6,57$ Hz), 7,52 - 7,57 (2 H, m), 7,40 - 7,45 (2 H, m), 7,34 (1 H, t, $J=7,96$ Hz), 6,85 (1 H, br, s,), 6,14 (1 H, s), 6,04 (2 H, br, s,), 5,97 (1 H, s), 5,14 (1 H, s), 2,78 (3 H, d, $J=4,80$ Hz).

Ví dụ 324

N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}-2-hydroxy-2-phenylaxetamid.

Lượng đẳng mol của axit 2-hydroxy-2-phenyl-axetic và 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,24mmol) được hòa tan trong DMF (2mL), sau đó thêm hydroxybenzotriazol (1,0 đương lượng) trong DMF (1mL) và N,N'-dixyclohexylcarbodiimide (1,5 đương lượng, hòa tan trong xylen). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp sau đó được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 350; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 11,86 (1 H, br, s,),

10,25 (2 H, s), 8,25 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, $J=8,59$ Hz), 7,48 - 7,63 (3 H, m), 7,26 - 7,46 (4 H, m), 6,56 (1 H, d, $J=4,29$ Hz), 6,28 (1 H, s), 5,15 (1 H, d, $J=3,79$ Hz), 2,93 (3 H, d, $J=4,80$ Hz).

Ví dụ 325

N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)butanamit.

Lượng đẳng mol của axit 4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-butanoic và 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,24mmol) được hòa tan trong DMF (2mL), sau đó thêm hydroxybenzotriazol (1,0 đương lượng) trong DMF (1mL) và N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (1,5 đương lượng, hòa tan trong xylen). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp sau đó được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 369.

Ví dụ 326

N-{3-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}-2-hydroxybenzamit.

Lượng đẳng mol của axit 2-hydroxybenzoic và 6-(3-aminophenyl)-4-N-metyl-pyrimidin-2,4-diamin (0,24mmol) được hòa tan trong MeCN (2mL), sau đó thêm N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (1,25 đương lượng). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp sau đó được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 336.

Ví dụ 327

1-{4-[2-Amino-6-(methylamino)pyrimidin-4-yl]phenyl}-2,2,2-trifloetan-1-on.

Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (5%mol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (0,25mmol), [4-(trifloaxetyl)phenyl]boronic este (1,3 đương lượng), natri cacbonat (3,2 đương lượng), dioxan (2mL) và nước (0,5mL) trong ống. Bịt kín ống và gia nhiệt phản ứng ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp sau đó được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 297.

Ví dụ 328

6-[3-(Aminometyl)phenyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (5%mol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (2,00mmol), axit [3-(aminometyl)phenyl]boronic (1,3 đương lượng), natri cacbonat (3,2 đương lượng), dioxan (4mL) và nước (1mL) trong ống. Bịt kín ống và gia nhiệt phản ứng ở 90°C qua đêm. Loại bỏ dung môi trong chân không và thêm etyl axetat vào chất rắn còn lại và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat. Vật liệu thô sau đó được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (MeOH/DCM 0→15%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. LCMS $[M+H]^+$ 230; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 7,90 (1 H, s), 7,75 (1 H, d, $J=6,32$ Hz), 7,35 - 7,42 (3 H, m), 6,82 (1 H, br, S), 6,21 (1 H, s), 5,98 (2 H, s), 3,79 (2 H, s), 2,79 (3 H, d, $J=4,80$ Hz).

Ví dụ 329

6-[4-(Aminometyl)phenyl]-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin.

Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (5%mol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa 6-clo-4-N-metylpyrimidin-2,4-diamin (1,00mmol), axit [4-(aminometyl)phenyl]boronic (1,3 đương lượng), natri cacbonat (4,2 đương lượng), dioxan (4mL) và nước (1mL) trong ống. Bịt kín ống và gia nhiệt phản ứng ở 90°C qua đêm. Loại bỏ dung môi trong chân không và thêm etyl axetat vào phần rắn còn lại và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat. Vật liệu thô sau đó được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (MeOH/DCM 0→15 %) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề. LCMS $[M+H]^+$ 230; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 7,86 (2 H, d, $J=7,58$ Hz), 7,38 (2 H, d, $J=8,59$ Hz), 6,19 (1 H, s), 5,96 (2 H, s), 3,76 (2 H, s), 2,79 (3 H, d, $J=4,80$ Hz).

Ví dụ 330

4-(2-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,12mmol), 4-(2-aminoetyl)benzen-1-sulfonamit (0,9 đương lượng) và trietylamin (1,5 đương lượng) trong axetonitril/etanol/metanol 5:3:2 (1mL) gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C qua đêm. Thêm metanol, và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS

$[M+H]^+$ 398; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} ppm 12,28 (1 H, br, s), 8,87 (1 H, br, s), 7,77 (2 H, d, $J=8,34$ Hz), 7,48 (2 H, d, $J=8,34$ Hz), 7,37 (1 H, d, $J=7,33$ Hz), 7,32 (2 H, s), 7,23 - 7,28 (1 H, m), 7,18 - 7,23 (1 H, m), 5,99 (1 H, s), 3,67 (2 H, q, $J=6,82$ Hz), 2,98 (2 H, t, $J=7,20$ Hz), 2,31 (3 H, s), 2,17 (3 H, s).

Ví dụ 331

6-(2,3-Dimethylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,15mmol), 2-(4-metansulfonylphenyl)etan-1-amin (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (2,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 397.

Ví dụ 332

6-(2,3-Dimethylphenyl)-4-N-[2-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,15 mmol), 2-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)etan-1-amin (0,9 đương lượng) và trietylamin (1,5 đương lượng) trong axetonitril/etanol/metanol 5:3:2 (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C qua đêm. Thêm metanol, và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 324.

Ví dụ 333

4-(2-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzonitril.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,15mmol), 4-(2-aminoetyl)benzonitril (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (2,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol, và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 344; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} ppm 12,36 (1 H, br, s), 8,87 (1 H, t, $J=5,31$ Hz), 7,80 (2 H, d, $J=8,08$ Hz), 7,51 (2 H, d, $J=8,34$ Hz), 7,37 (1 H, d, $J=7,33$ Hz), 7,23 - 7,28 (1 H, m), 7,16 - 7,22 (1 H, m), 5,98 (1 H, s), 3,67 (2 H, q, $J=6,65$ Hz), 2,99 (2 H, t, $J=7,20$ Hz), 2,31 (3 H, s), 2,17 (3 H, s).

Ví dụ 334

6-(2,3-Dimethylphenyl)-4-N-[2-(pyridin-4-yl)ethyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,15mmol), 2-(pyridin-4-yl)etan-1-amin (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (1,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol, và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 320; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 12,45 (1 H, br, s,), 8,93 (1 H, t, J=5,56 Hz), 8,76 (2 H, d, J=6,32 Hz), 7,80 (2 H, d, J=6,32 Hz), 7,37 (1 H, d, J=7,33 Hz), 7,25 (1 H, t, J=7,58 Hz), 7,17 - 7,21 (1 H, m), 5,99 (1 H, s), 3,68 - 3,83 (2 H, m), 3,13 (2 H, t, J=7,07 Hz), 2,31 (3 H, s), 2,17 (3 H, s).

Ví dụ 335

4-(2-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etoxy)benzonitril.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,15mmol), 4-(2-aminoetoxy)benzonitril (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (1,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol, và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 360; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 12,37 (1 H, br, s,), 9,02 (1 H, t, J=5,31 Hz), 7,77 - 7,83 (2 H, m), 7,37 (1 H, d, J=7,33 Hz), 7,23 - 7,29 (1 H, m), 7,18 - 7,22 (1 H, m), 7,12 - 7,18 (2 H, m), 6,06 (1 H, s), 4,29 (2 H, t, J=5,43 Hz), 3,82 (2 H, q, J=5,22 Hz), 2,31 (3 H, s), 2,17 (3 H, s).

Ví dụ 336

4-({[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}metyl)benzen-1-sulfonamit.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,08mmol), 4-(aminometyl)benzen-1-sulfonamit (0,9 đương lượng) và trietylamin (1,5 đương lượng) trong axetonitril/etanol/metanol 5:3:2 (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C qua đêm. Thêm metanol, và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 384; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_H ppm 7,74 - 7,81 (2 H, m), 7,49 - 7,54 (2 H, m), 7,46 (1 H, t, J=5,68 Hz), 7,30 (2 H, s), 7,12 - 7,21 (1 H, m), 7,01

- 7,12 (2 H, m), 6,00 (2 H, s), 5,76 (1 H, br, s), 4,57 (2 H, br, s), 2,26 (3 H, s), 2,15 (3 H, s).

Ví dụ 337

1-(2-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)-1,2-dihydropyridin-2-on.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,11mmol), 1-(2-aminoethyl)-1,2-dihydropyridin-2-on (0,9 đương lượng) và triethylamin (1,5 đương lượng) trong axetonitril/etanol/metanol 5:3:2 (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C qua đêm. Thêm metanol, và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 336.

Ví dụ 338

3-({[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}metyl)-1,2-dihydropyridin-2-on.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,11mmol), 3-(aminometyl)-1,2-dihydropyridin-2-on (0,9 đương lượng) và triethylamin (1,5 đương lượng) trong axetonitril/etanol/metanol 5:3:2 (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C qua đêm. Thêm metanol, và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 322.

Ví dụ 339

6-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-5H,6H,7H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,12mmol), 6-(3-aminopropyl)-5H,6H,7H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on (0,9 đương lượng) và triethylamin (1,5 đương lượng) trong axetonitril/etanol/metanol 5:3:2 (1mL) gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C qua đêm. Thêm metanol, và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 389.

Ví dụ 340

6-({[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}metyl)pyridin-3-ol.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,08mmol), 6-(aminometyl)pyridin-3-ol hydroclorua (0,9 đương lượng) và trietylamin (2,5 đương lượng) trong axetonitril/etanol/metanol 5:3:2 (1mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 95°C qua đêm. Thêm metanol, và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 322.

Ví dụ 341

4-N-[2-(3-Clophenyl)etyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-(3-clophenyl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 353; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 2,24 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,88 (t, $J=7,07$ Hz, 2 H) 3,56 (d, $J=5,81$ Hz, 2 H) 4,86 - 5,12 (m, 3 H) 5,79 (s, 1 H) 7,07 - 7,15 (m, 3 H) 7,17 (q, $J=4,04$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 3 H).

Ví dụ 342

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 323; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 2,11 (t, $J=6,82$ Hz, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,38 (br, s., 2 H) 4,13 (t, $J=6,95$ Hz, 2 H) 5,82 (s, 1 H) 6,98 (br, s., 1 H) 7,05 - 7,23 (m, 4 H) 7,69 (br. s., 1 H).

Ví dụ 343

4-N-[2-(4-Clophenyl)propyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-(4-clophenyl)propan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 367; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 1,31 (d, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,97 - 3,09 (m, 1 H) 3,28 - 3,40 (m, 1 H) 3,46 - 3,66 (m, 1 H) 4,74 (br, s., 1 H) 4,95 (br, s., 2 H) 5,74 (s, 1 H) 7,09 - 7,14 (m, 2 H) 7,14 - 7,19 (m, 3 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H).

Ví dụ 344

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-flophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-(4-flophenyl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 337; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 2,23 (s, 3 H) 2,29 - 2,34 (m, 3 H) 2,89 - 2,96 (m, 3 H) 3,49 - 3,60 (m, 1 H) 3,76 (d, $J=6,06$ Hz, 3 H) 5,77 (s, 4 H) 7,00 - 7,07 (m, 3 H) 7,08 - 7,12 (m, 2 H) 7,13 - 7,22 (m, 5 H) 7,28 - 7,32 (m, 1 H).

Ví dụ 345

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metoxypheyl)-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-(4-metoxypheyl)-2-(pyrolidin-1-yl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 418; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 1,74 - 1,81 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,46 - 2,69 (m, 5 H) 3,49 (br, s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,88 (br, s, 2 H) 5,04 - 5,18 (m, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 6,85 - 6,90 (m, 2 H) 7,09 - 7,12 (m, 2 H) 7,13 - 7,17 (m, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 2 H).

Ví dụ 346

4-N-{[4-(Dimetylaminophenyl)metyl]}-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-(aminometyl)-N,N-dimetylanilin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 348.

Ví dụ 347

4-N-[2-(Benzensulfonyl)etyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-(benzensulfonyl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 383; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 2,22 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,41 - 3,46 (m, 2 H) 3,86 (q, $J=6,06$ Hz, 2 H) 5,10 (br, s, 2 H) 5,41 - 5,53 (m, 1 H) 5,76 (s, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 7,16 - 7,20 (m, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 7,66 - 7,71 (m, 1 H) 7,92 - 7,97 (m, 2 H),

Ví dụ 348

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-{[1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl]}pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ [1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanamin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 389; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 2,22 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 4,47 (d, $J=5,31$ Hz, 2 H) 5,11 - 5,41 (m, 3 H) 5,85 (s, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 5 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H)

Ví dụ 349

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-{2-[5-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]etyl}pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-[5-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 387.

Ví dụ 350

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-{[1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-3-yl]metyl}pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ [1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-3-yl]metanamin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 390; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 1,41 (m, 1 H) 1,48 - 1,60 (m, 1 H) 1,75 (m, 1 H) 1,85 - 1,98 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,13 - 3,48 (m, 4 H) 4,15 - 4,24 (m, 1 H) 4,30 (m, 1 H) 5,11 (br, s, 2 H) 5,39 (br, s, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,45 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 3 H) 8,28 - 8,31 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H).

Ví dụ 351

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[2-(6-metoxo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-(6-metoxo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 389; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 2,16 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 3,12 (t, $J=6,19$ Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,82 - 3,90 (m, 2 H) 5,11 - 5,43 (m, 2 H) 5,79 (s, 1 H) 5,88 (br, s, 1 H) 6,85 (dd, $J=8,72, 2,40$ Hz, 1 H) 7,01 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H) 7,05 (t, $J=7,58$ Hz, 1 H) 7,12 (d, $J=6,82$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H).

Ví dụ 352

6-(2,3-Dimethylphenyl)-4-N-[2-(4-metyl-1,3-thiazol-5-yl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-(4-metyl-1,3-thiazol-5-yl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 340; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 2,23 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,07 (t, $J=6,82$ Hz, 2 H) 3,56 (q, $J=6,48$ Hz, 2 H) 5,01 (br, s., 3 H) 5,79 (s, 1 H) 7,11 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 (q, $J=4,55$ Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H).

Ví dụ 353

4-N-[(3-Xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ (3-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)metanamin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 335; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 0,63 - 0,71 (m, 2 H) 0,93 (br, d, $J=7,33$ Hz, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 1 H) 2,18 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 4,50 (br, s., 2 H) 5,86 (s, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 7,03 - 7,22 (m, 3 H).

Ví dụ 354

4-N-[3-(3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)propyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 351; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 2,05 (quin, $J=6,44$ Hz, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,21 (d, $J=0,51$ Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 4,07 (t, $J=6,57$ Hz, 2 H) 5,00 (br, s., 2 H) 5,36 (br, s., 1 H) 5,74 (s, 1 H) 5,78 (s, 1 H) 7,10 - 7,14 (m, 2 H) 7,16 (q, $J=4,29$ Hz, 1 H).

Ví dụ 355

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-{[1-(pyridin-2-yl)piperidin-3-yl]metyl}pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ [1-(pyridin-2-yl)piperidin-3-yl]metanamin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 389; 1H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ_H ppm 1,28 - 1,40 (m, 1 H) 1,53 - 1,67 (m, 1 H) 1,73 - 1,83 (m, 1 H) 1,88 - 2,00 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,00 (br, t, J=11,40 Hz, 1H) 3,09 (ddd, J=12,95, 10,04, 3,28 Hz, 1 H) 3,17 - 3,40 (m, 2 H) 3,91 (dt, J=12,88, 4,29 Hz, 1 H) 4,10 (dd, J=12,88, 3,03 Hz, 1 H) 4,99 (br, s., 2 H) 5,31 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 6,57 (ddd, J=7,07, 4,93, 0,88 Hz, 1 H) 6,62 - 6,67 (m, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 3 H) 7,45 (ddd, J=8,91, 7,01, 2,02 Hz, 1 H) 8,16 (ddd, J=4,93, 2,02, 0,88 Hz, 1 H).

Ví dụ 356

6-(2,3-Dimethylphenyl)-4-N-[(2-phenyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ (2-phenyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)metanamin và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS [M+H]⁺ 372; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 2,21 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 4,67 (br d, J=5,31 Hz, 2 H) 5,17 (br, s., 2 H) 5,58 - 5,70 (m, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 7,08 - 7,18 (m, 3 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 8,01 - 8,06 (m, 2 H).

Ví dụ 357

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-4-clobenzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 4-clobenzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 446; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 1,72 (quin, J=6,06 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,90 (d, J=5,05 Hz, 2 H) 3,49 (q, J=6,32 Hz, 2 H) 3,44 - 3,52 (m, 2 H) 5,33 - 5,43 (m, 1 H) 5,57 (br, s., 2 H) 5,78 (s, 1 H) 7,05 - 7,09 (m, 1 H) 7,09 - 7,13 (m, 1 H) 7,16 - 7,20 (m, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,79 - 7,84 (m, 2 H).

Ví dụ 358

3-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-1-(4-clophenyl)urea.

Điều chế theo quy trình chung 11 từ 1-clo-4-isocyanatobenzen và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 425; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H ppm 1,85 (t, J=6,69 Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H)

3,28 (trùng lặp với metanol) 3,50 - 3,61 (m, 2 H) 5,97 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 3 H) 7,28 - 7,37 (m, 3 H).

Ví dụ 359

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-sulfonamid.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ dimethyl-1,2-oxazol-4-sulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 431; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 1,79 (br, quin, $J=6,0$ Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,01 (br, q, $J=5,90$ Hz, 2 H) 3,53 (br, q, $J=6,00$ Hz, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 7,18 - 7,21 (m, 1 H).

Ví dụ 360

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-2-(dimethylamino)axetamid.

4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (10mg, 0,037mmol) và 2-(dimethylamino)axetyl clorua hydroclorua (50mg, 0,32mmol) trong lọ được tạo hỗn dịch trong DCM (1,0mL), sau đó thêm Et_3N (0,013ml, 0,092mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, thêm MeOH và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 357; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 1,70 - 1,78 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,35 (s, 6 H) 3,06 (s, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 3,48 - 3,55 (m, 2 H) 5,85 (s, 1 H) 7,12 - 7,16 (m, 2 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H).

Ví dụ 361

3-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-1-(2,6-diclopyridin-4-yl)ure.

Điều chế theo quy trình chung 11 từ 2,6-diclo-4-isoxyanatopyridin và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 460; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 1,86 (br, quint, $J=6,7$ Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 3,30 - 3,34 (m [chồng lấp w MeOH], 2H) 3,55 (br, s., 3 H) 5,98 (s, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,46 (s, 2 H).

Ví dụ 362

3-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-1-(3,4-diflophenyl)ure.

Điều chế theo quy trình chung 11 từ 1,2-diflo-4-isoxyanatobenzen và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 427; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 1,81 - 1,89 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 3,25 - 3,30 (m [chồng lấp w MeOH], 2H) 3,55 (br, s., 2 H) 5,98 (s, 1 H) 6,94 - 7,01 (m, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H).

Ví dụ 363

N-[3-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propoxy)phenyl]axetamit.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ N-[3-(3-aminopropoxy)phenyl]axetamit và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 406; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ_H ppm 1,96 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 4,00 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 5,70 (s, 1 H) 5,92 (br, s., 2 H) 6,61 (dd, $J=8,46$, 1,64 Hz, 1 H) 6,85 - 6,99 (m, 1 H) 6,99 - 7,10 (m, 3 H) 7,11 - 7,19 (m, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H). Tín hiệu từ một trong các nhóm CH_2 chồng lấp với pic dung môi là không được quan sát thấy bởi NMR.

Ví dụ 364

6-(2,3-Dimethylphenyl)-4-N-[(2-metyl-1H-indol-5-yl)metyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ (2-metyl-1H-indol-5-yl)metanamin và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 358; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 2,22 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,45 (d, $J=0,76$ Hz, 3 H) 4,57 (br, s., 2 H) 5,16 - 5,32 (m, 2 H) 5,85 (s, 1 H) 6,18 - 6,21 (m, 1 H) 7,05 - 7,15 (m, 3 H) 7,15 - 7,19 (m, 1 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,97 (br. s., 1 H).

Ví dụ 365

4-N-[2-(3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)etyl]-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 337; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 2,17 (d, $J=0,51$ Hz, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,51 - 2,63 (m, 1 H) 3,68 - 3,76 (m, 2 H) 4,13 (t, $J=5,56$ Hz, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 5,37 - 5,47 (m, 1 H) 5,71 (s, 1 H) 5,77 (s, 1 H) 7,07 - 7,12 (m, 2 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H).

Ví dụ 366

6-(2,3-Dimethylphenyl)-4-N-[4-(pyrolidin-1-yl)butyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-(pyrolidin-1-yl)butan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 340; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 1,60 - 1,73 (m, 4 H) 1,78 - 1,86 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,49 - 2,60 (m, 6 H) 3,31 (br, s., 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,46 - 5,58 (m, 1 H) 5,78 (s, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 3 H).

Ví dụ 367

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-3-bromobenzamit.

4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (1,0 đương lượng) được hòa tan trong THF (0,50mL) và NMP (0,050mL), sau đó Et_3N (1,5 đương lượng) và thêm 3-bromobenzoyl clorua (1,2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng sắc ký cột. LCMS $[M+H]^+$ 454; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 1,80 - 1,89 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,37 - 2,59 (m, 1 H) 3,47 - 3,58 (m, 4 H) 5,14 (br, s., 2 H) 5,55 - 5,69 (m, 1 H) 5,85 (s, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 2 H) 7,17 (dd, $J=6,19, 2,91$ Hz, 1 H) 7,31 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,63 (ddd, $J=7,89, 1,96, 1,01$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J=7,83, 1,01$ Hz, 1 H) 7,98 (t, $J=1,77$ Hz, 1 H).

Ví dụ 368

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)benzamit.

4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (1,0 đương lượng) trong lọ được hòa tan trong NMP (0,050mL) và THF (0,50mL), sau đó thêm Et_3N (1,5 đương lượng) và benzoyl clorua (1,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản

ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp và tinh sạch bằng sắc ký cột. LCMS $[M+H]^+$ 376; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,86 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,54 (dt, $J=12,32, 6,09$ Hz, 4 H) 5,36 - 5,54 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 6,14 - 6,31 (m, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 7,16 - 7,20 (m, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,47 - 7,53 (m, 1 H) 7,80 - 7,85 (m, 2 H).

Ví dụ 369

1-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-3-(propan-2-yl)urea.

Điều chế theo quy trình chung 11 từ 2-isoxyanatopropan và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 357; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 1,12 (d, $J=6,57$ Hz, 6 H) 1,78 (t, $J=6,69$ Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,20 (t, $J=6,82$ Hz, 2 H) 3,45 - 3,57 (m, 2 H) 3,74 - 3,85 (m, 1 H) 5,97 (s, 1 H) 7,19 (d, $J=14,65$ Hz, 2 H) 7,30 (s, 1 H).

Ví dụ 370

tert-Butyl N-(4-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}butyl)-cacbamat.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ tert-butyl N-(4-aminobutyl)cacbamat. LCMS $[M+H]^+$ 386; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 1,45 (s, 9 H) 1,54 - 1,72 (m, 6 H) 2,24 - 2,28 (m, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,20 (d, $J=6,32$ Hz, 3 H) 3,33 - 3,43 (m, 2 H) 4,79 - 4,91 (m, 1 H) 5,79 - 5,83 (m, 1 H) 7,14 (s, 2 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H).

Ví dụ 371

tert-Butyl N-(5-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}pentyl)-cacbamat.

Bước 1: 4-N-(5-Aminopentyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin được điều chế theo quy trình chung 9 từ pentan-1,5-diamin và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin.

Bước 2: 4-N-(5-Aminopentyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (15mg, 0,028mmol) và tert-butoxycarbonyl tert-butyl carbonat (7,2mg, 0,033mmol)

được hòa tan trong THF (0,50mL). Sau đó thêm Et₃N (0,011 mL, 0,085mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký cột (0→5% trong DCM) để thu được tert-butyl N-[5-[[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino]pentyl]cacbamat. LCMS [M+H]⁺ 400; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 1,35 - 1,47 (m, 11 H) 1,52 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 1,58 - 1,68 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,13 (d, J=6,06 Hz, 2 H) 3,26 - 3,37 (m, 2 H) 4,58 - 4,68 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 7,11 (d, J=4,80 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=4,80 Hz, 1 H).

Ví dụ 372

tert-Butyl N-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}xyclohexyl)-cacbamat.

Bước 1: 4-N-(2-Aminoxyclohexyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin được điều chế theo quy trình chung 9 từ xyclohexan-1,2-diamin và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin.

Bước 2: 4-N-(2-Aminoxyclohexyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (15mg, 0,028mmol) và tert-butoxycarbonyl tert-butyl carbonat (7,0mg, 0,032mmol) được hòa tan trong THF (0,50mL). Sau đó thêm Et₃N (0,0050mL, 0,036mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký cột (0→5% trong DCM) để thu được tert-butyl N-[2-[[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino]xyclohexyl]cacbamat. LCMS [M+H]⁺ 412; NMR: hỗn hợp đồng phân không đối quang cis và trans: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 1,16 - 1,37 (m, 6 H) 1,38 - 1,42 (m, 18 H) 1,53 (br, s., 6 H) 1,79 (br, s., 4 H) 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 2,18 - 2,23 (m, 1 H) 2,25 (d, J=3,79 Hz, 6 H) 2,31 (s, 6 H) 3,40 - 3,51 (m, 1 H) 3,62 - 3,75 (m, 1 H) 3,83 - 3,92 (m, 1 H) 3,97 - 4,10 (m, 1 H) 4,80 - 4,93 (m, 1 H) 4,97 - 5,10 (m, 1 H) 5,15 - 5,37 (m, 2 H) 5,43 - 5,67 (m, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 4 H) 7,16 - 7,21 (m, 2 H).

Ví dụ 373

tert-Butyl N-(1-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2-methylpropan-2-yl)cacbamat.

Bước 1: 4-N-(2-Amino-2-metyl-propyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin được điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-metylpropan-1,2-diamin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin.

Bước 2: 4-N-(2-Amino-2-metylpropyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (15mg, 0,029mmol) và tert-butoxycarbonyl tert-butyl carbonat (7,8mg, 0,036mmol) được hòa tan trong THF (0,50mL). Sau đó thêm Et₃N (0,0061mL, 0,044mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký cột (0→5% trong DCM) để thu được tert-butyl N-[2-[[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino]-1,1-dimetyl-etyl]cacbammat. LCMS [M+H]⁺ 386; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 1,34 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 2,26 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,53 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 5,14 - 5,47 (m, 2 H) 5,87 (s, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 2 H) 7,18 (d, J=3,28 Hz, 1 H).

Ví dụ 374

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-3-xyanobenzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 3-xyanobenzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 437; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 1,70 - 1,82 (m, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,98 (d, J=5,31 Hz, 2 H) 3,54 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 4,71 - 4,80 (m, 1 H) 5,29 (br, s., 2 H) 5,76 (s, 1 H) 7,07 - 7,21 (m, 3 H) 7,59 - 7,65 (m, 1 H) 7,82 (dt, J=7,64, 1,36 Hz, 1 H) 8,14 (dq, J=7,96, 0,97 Hz, 1 H) 8,18 - 8,21 (m, 1 H).

Ví dụ 375

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-4-metansulfonylbenzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 4-metansulfonylbenzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS [M+H]⁺ 490; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 1,73 - 1,80 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,95 - 3,01 (m, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,51 - 3,58 (m, 2 H) 4,69 - 4,77 (m, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 5,77 (s, 1 H) 7,08 - 7,21 (m, 3 H) 8,09 (q, J=8,76 Hz, 4 H).

Ví dụ 376

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)benzen-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ benzensulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 412; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,72 (dt, $J=12,06$, 5,97 Hz, 2 H) 1,76 - 1,89 (m, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,93 (q, $J=6,15$ Hz, 2 H) 3,49 (q, $J=6,40$ Hz, 2 H) 4,70 - 4,82 (m, 1 H) 5,28 (br, s, 2 H) 5,72 - 5,74 (m, 1 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 7,16 - 7,20 (m, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,57 (m, 1 H) 7,87 - 7,92 (m, 2 H).

Ví dụ 377

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimetylpropyl)-3-flobenzen-1-sulfonamit.

Bước 1: tert-butyl N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimetylpropyl)cacamat (được điều chế ở ví dụ 239) (180mg, 0,45mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (2mL) và được khuấy hồi lưu trong 1 giờ. Làm bay hơi TFA và phần cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký gel silic đioxit sử dụng gradien MeOH 2-30% [chứa NH_4OH 1% v/v] trong DCM thu được 4-N-(3-amino-2,2-dimetyl-propyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (110mg, 0,37mmol). LCMS $[M+H]^+$ 300.

Bước 2: N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimetylpropyl)-3-flobenzen-1-sulfonamit được điều chế theo quy trình chung 10 từ 3-flobenzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(3-amino-2,2-dimetyl-propyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (được điều chế ở bước 1) . LCMS $[M+H]^+$ 458; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 0,92 (s, 6 H) 2,16 - 2,20 (m, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,69 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H) 3,38 (d, $J=6,82$ Hz, 2 H) 5,91 (s, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 7,04 - 7,08 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 2 H) 7,64 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H).

Ví dụ 378

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimethylpropyl)-4-(morpholin-4-sulfonyl)benzen-1-sulfonamid.

Bước 1: tert-butyl N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimethylpropyl)cacbammat (được điều chế ở ví dụ 239) (180mg, 0,45mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (2mL) và khuấy hồi lưu trong 1 giờ. Làm bay hơi TFA và phần cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký gel silic đioxit sử dụng gradient MeOH 2-30% [chứa NH₄OH 1% v/v] trong DCM thu được 4-N-(3-amino-2,2-dimethyl-propyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (110mg, 0,37mmol). LCMS [M+H]⁺ 300.

Bước 2: N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimethylpropyl)-4-(morpholin-4-sulfonyl)benzen-1-sulfonamid được điều chế theo quy trình chung 10 từ 4-(morpholin-4-sulfonyl)benzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(3-amino-2,2-dimethyl-propyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin (được điều chế trong bước 1 ở trên). LCMS [M+H]⁺ 589; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 0,92 (s, 6 H) 2,18 (d, J=0,51 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,71 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 2,99 - 3,06 (m, 4 H) 3,38 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 3,70 - 3,78 (m, 4 H) 5,93 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,03 - 7,08 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 7,25 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,87 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 8,02 (d, J=8,59 Hz, 2 H).

Ví dụ 379

6-(2,3-Dimethylphenyl)-4-N-(prop-2-en-1-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ prop-2-en-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS [M+H]⁺ 255; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 2,23 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,92 (br, s., 2 H) 4,95 (br, s., 3 H) 5,18 (dq, J=10,23, 1,47 Hz, 1 H) 5,26 (dq, J=17,18, 1,60 Hz, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 5,85 - 5,96 (m, 1 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,15 - 7,19 (m, 1 H).

Ví dụ 380

1-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)imidazolidin-2-on.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 1-(3-aminopropyl)imidazolidin-2-on và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 341.

Ví dụ 381

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-3-flobenzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 3-flobenzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 430.

Ví dụ 382

N-{4-[(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)sulfamoyl]-phenyl}axetamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 4-axetamidobenzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 469.

Ví dụ 383

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)metansulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ metansulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 350.

Ví dụ 384

N-(2-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)-3-flobenzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 3-flobenzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(2-aminoetyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 416.

Ví dụ 385

N-(2-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)-4-metoxybenzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 4-metoxybenzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(2-aminoetyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 428.

Ví dụ 386

6-(2,3-Dimethylphenyl)-4-N-(prop-2-yn-1-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ prop-2-yn-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 253.

Ví dụ 387

2-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}axetamit.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-aminoaxetamit và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 272.

Ví dụ 388

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-4,5-diclothiophen-2-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 4,5-diclothiophene-2-sulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 486.

Ví dụ 389

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-5-clo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 5-clo-1,3-dimetyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 464.

Ví dụ 390

2-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}axetonitril.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-aminoaxetonitril và 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 254.

Ví dụ 391

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 1,2-dimetyl-1H-imidazole-4-sulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 430; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,69 (s, 2 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,58 (s, 2 H), 3,06 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H).

Ví dụ 392

N-(2-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)-5-clo-1,3-dimetyl-1H-pyrazole-4-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 5-clo-1,3-dimetyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl clorua và 4-N-(2-aminoetyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 450.

Ví dụ 393

4-N-{2-[(1,3-Benzoxazol-2-yl)amino]etyl}-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 12 từ 2-clo-1,3-benzoxazol và 4-N-(2-aminoetyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 375.

Ví dụ 394

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-(4-phenylbutan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-phenylbutan-2-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 347.

Ví dụ 395

4-N-(2,2-Dimetyloxan-4-yl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2,2-dimetyloxan-4-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 327.

Ví dụ 396

Etyl 2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}axetat.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ etyl 2-aminoaxetat và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 301.

Ví dụ 397

6-[(2-{[2-Amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)amino]pyridin-3-carbonitril.

Điều chế theo quy trình chung 12 từ 6-clopyridin-3-carbonitril và 4-N-(2-aminoetyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 360; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 8,32 - 8,34 (m, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,34 - 7,38 (m, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 2 H), 7,15 - 7,18 (m, 1 H), 6,55 - 6,59 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 3,72 - 3,77 (m, 3 H), 3,66 - 3,71 (m, 3 H), 2,36 (s, 4 H), 2,24 (s, 3 H).

Ví dụ 398

4-N-{2-[(3-Brom-1,2,4-thiadiazol-5-yl)amino]etyl}-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 12 từ 3-brom-5-clo-1,2,4-thiadiazol và 4-N-(2-aminoetyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 420.

Ví dụ 399

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[(5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ (5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metanamin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 310; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,37 - 7,41 (m, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 7,20 - 7,24 (m, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).

Ví dụ 400

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-{2-[5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]etyl}pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 2-[5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]etan-1-amin và 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 405.

Ví dụ 401

N-(2-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)-4-metansulfonylbenzen-1-sulfonamid.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 4-metansulfonylbenzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(2-aminoethyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 476; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 8,10 - 8,14 (m, 3 H), 8,05 - 8,09 (m, 3 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 7,05 - 7,08 (m, 1 H), 5,73 - 5,76 (m, 1 H), 3,42 - 3,49 (m, 2 H), 3,14 (s, 6 H), 2,31 (s, 4 H), 2,18 (s, 3 H).

Ví dụ 402

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-3-metansulfonylbenzen-1-sulfonamid.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 3-metansulfonylbenzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 490; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 8,43 - 8,45 (m, 1 H), 8,18 (ddd, $J=7,8, 1,8, 1,0$ Hz, 3 H), 8,11 (ddd, $J=7,8, 1,8, 1,0$ Hz, 3 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,15 - 7,19 (m, 1 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,08 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 5,31 (br, s, 2 H), 4,82 - 5,00 (m, 1 H), 3,50 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 2,94 (d, $J=4,0$ Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,71 (t, $J=5,8$ Hz, 2 H).

Ví dụ 403

N-(3-{[2-Amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-2-metansulfonylbenzen-1-sulfonamid.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 2-metansulfonylbenzen-1-sulfonyl clorua và 4-N-(3-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 490; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 8,20 - 8,33 (m, 3 H), 8,10 - 8,17 (m, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 5 H), 7,68 - 7,80 (m, 3 H), 7,16 - 7,21 (m, 3 H), 7,12 (s, 3 H), 7,08 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 5,74 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,43 (s, 8 H), 3,32 - 3,36 (m, 3 H), 3,07 (t, $J=6,7$ Hz, 5 H), 2,31 (s, 8 H), 2,19 (s, 3 H), 1,66 (t, $J=6,7$ Hz, 5 H).

Ví dụ 404

6-(2,3-Dimethylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)ethyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,15mmol), 2-(4-metylsulfonylphenyl)etanamin (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (2,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 397.

Ví dụ 405

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (0,08mmol), 2-(4-metylthiazol-5-yl)etanamin; dihydrobromua (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (4,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 380.

Ví dụ 406

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(3-clo-2-metyl-phenyl)pyrimidin-2-amin (0,14mmol), 2-(4-metylthiazol-5-yl)etanamin; dihydrobromua (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (4,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 360.

Ví dụ 407

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,13mmol), [2-(diflometyl)-4-pyridyl]metanamin; hydroclorua (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (3,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 356.

Ví dụ 408

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,13mmol), 2-(1H-imidazol-4-yl)etanamin; dihydroclorua (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (3,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 309.

Ví dụ 409

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,13mmol), 3-(1H-benzimidazol-2-yl)propan-1-amin (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (3,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 373.

Ví dụ 410

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,14mmol), (1-methylbenzimidazol-2-yl)metanamin (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (1,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 359.

Ví dụ 411

6-(2,3-Dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,13mmol), (2-phenylthiazol-5-yl)metanamin hydroclorua (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (2,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 388.

Ví dụ 412

6-(3-clo-2-metylphenyl)-4-N-[2-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(3-clo-2-metyl-phenyl)pyrimidin-2-amin (0,14mmol), 2-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)etanamin hydroclorua (1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (3,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 344.

Ví dụ 413

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-[2-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (0,13mmol), 2-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)etanamin hydroclorua (1,0 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (3,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 364.

Ví dụ 414

4-(2-{[2-amino-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)-N,N-dimetylbenzen-1-sulfonamit.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(3-clo-2-metyl-phenyl)pyrimidin-2-amin (0,14mmol), 4-(2-aminoetyl)-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (1,0 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (2,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 446.

Ví dụ 415

4-(2-{[2-amino-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)-N,N-dimetylbenzen-1-sulfonamit.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (0,13mmol), 4-(2-aminoetyl)-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (1,0 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (2,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều

chế. LCMS $[M+H]^+$ 466.

Ví dụ 416

4-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)-N,N-dimethylbenzen-1-sulfonamid.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,15mmol), 4-(2-aminoethyl)-N,N-dimethyl-benzensulfonamid (1,0 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (2,25 đương lượng) trong n-butanol (0,3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 110°C qua đêm. Thêm metanol và hỗn hợp được lọc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 426.

Ví dụ 417

4-N-{1-[(4-Clophenyl)metyl]xyclopropyl}-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (47mg, 0,20mmol), 1-[(4-clophenyl)metyl]xyclopropan-1-amin hydroclorua (52mg, 0,24mmol) và trietylamin (50μL, 0,36mmol) trong n-butanol (3mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 130°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 379.

Ví dụ 418

4-N-Xyclopropyl-6-(2,3,4-triclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3,4-triclophenyl)pyrimidin-2-amin (21mg, 0,050mmol), xyclopropanamin (25 μL, 0,36mmol) và trietylamin (25 μL, 0,18mmol) trong n-butanol (1,5mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 329.

Ví dụ 419

4-N-[2-(4-Clophenyl)etyl]-6-(2,3,4-triclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-(2,3,4-triclophenyl)pyrimidin-2-amin (21mg, 0,050mmol), 2-(4-clophenyl)etan-1-amin (30 μL, 0,24mmol) và trietylamin (25 μL,

0,18mmol) trong n-butanol (1,5mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 90°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 427.

Ví dụ 420

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-(2H_3)methylpyrimidin-2,4-diamin.

Dung dịch chứa 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,15mmol) và d_3 -metanamin hydroclorua (70mg; 1mmol) và triethylamin (101mg; 1mmol) trong n-BuOH (2,0mL) được gia nhiệt ở 95°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 232.

Ví dụ 421

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-(2H_3)methylpyrimidin-2,4-diamin.

Dung dịch chứa 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin (0,15mmol) và d_3 -metanamin hydroclorua (70mg; 1mmol) và triethylamin (101mg; 1mmol) trong n-BuOH (2,0mL) được gia nhiệt ở 95°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm. LCMS $[M+H]^+$ 272.

Ví dụ 422

6-(2-clo-3-methylphenyl)-4-N-(2H_3)methylpyrimidin-2,4-diamin.

Dung dịch chứa 4-clo-6-(2-clo-3-methylphenyl)pyrimidin-2-amin (0,15mmol) và d_3 -metanamin hydroclorua (70mg; 1mmol) và triethylamin (101mg; 1mmol) trong n-BuOH (2,0mL) được gia nhiệt ở 95°C qua đêm. Cô đặc và tinh sạch hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm. LCMS $[M+H]^+$ 252.

Ví dụ 423

4-N-[2-(4-Clophenyl)etyl]-6-(1H-pyrol-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 6-clo-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin và axit (1-tert-butoxycarbonylpyrol-2-yl)boronic. Loại bỏ nhóm t-butoxycarbonyl trong quá trình xử lý sau phản ứng. LCMS $[M+H]^+$ 314; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,29 - 7,33 (m, 5 H), 7,27 (s, 2 H), 7,10 - 7,13 (m, 1 H), 6,88 - 6,92 (m, 1 H), 6,33 - 6,37 (m, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 3,70 - 3,76 (m, 2 H), 2,91 - 2,96 (m, 2 H).

Ví dụ 424

N-(4-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}butyl)-4-metansulfonylbenzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 4-(metylsulfonyl)benzensulfonyl clorua và 4-N-(4-aminobutyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 504; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 8,12 - 8,17 (m, 2 H), 8,06 - 8,10 (m, 2 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 7,05 - 7,09 (m, 1 H), 5,76 - 5,79 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 2,94 - 2,99 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 1,50 - 1,66 (m, 4 H).

Ví dụ 425

4-(2-{[2-amino-6-(4-flo-2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 4-[2-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]etyl]benzensulfonamit và axit 4-flo-2,3-dimetyl-benzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 416; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,81 - 7,85 (m, 2 H), 7,44 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,07 (dd, $J=8,5, 5,9$ Hz, 1 H), 6,92 (t, $J=8,8$ Hz, 1 H), 5,75 (s, 1 H), 3,63 (br, s, 2 H), 2,99 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,20 - 2,23 (m, 6 H).

Ví dụ 426

4-(2-{[2-amino-6-(3-xyano-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 4-[2-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]etyl]benzensulfonamit và axit 3-xyano-2-metyl-benzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 409; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,80 - 7,86 (m, 2 H), 7,70 (dd, $J=7,8, 1,3$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,47 (m, 3 H), 5,80 (s, 1 H), 3,65 (br, s, 2 H), 3,00 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

Ví dụ 427

4-(2-{[2-amino-6-(5-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 4-[2-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]etyl]benzensulfonamid và axit 5-clo-2-metyl-benzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 418; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,81 - 7,85 (m, 2 H), 7,44 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,21 - 7,29 (m, 3 H), 5,80 (s, 1 H), 3,64 (br, s, 2 H), 2,99 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H).

Ví dụ 428

4-(2-{[2-amino-6-(3,4-diclo-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamid.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 4-[2-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]etyl]benzensulfonamid và axit 3,4-diclo-2-metyl-benzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 452; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7,88 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,38 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,33 - 7,36 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 5,73 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,81 - 4,84 (m, 2 H), 4,70 - 4,77 (m, 1 H), 3,61 - 3,69 (m, 2 H), 3,01 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 429

6-(3-clo-2-metylphenyl)-4-N-(prop-2-yn-1-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 7 từ propargylamin và 4-clo-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 273; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,40 - 7,43 (m, 1 H), 7,21 (s, 2 H), 5,85 - 5,88 (m, 1 H), 4,13 - 4,18 (m, 2 H), 2,59 (s, 1 H), 2,33 (s, 3 H).

Ví dụ 430

6-(4-flo-2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 6-clo-4-N-[2-(4-metylsulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin và 4-flo-2,3-dimetyl-benzenboronic axit. LCMS $[M+H]^+$ 415; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,88 (s, 2 H), 7,53 - 7,58 (m, 2 H), 7,06 - 7,11 (m, 1 H), 6,91 - 6,97 (m, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 3,64 - 3,72 (m, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 3,02 - 3,08 (m, 2 H), 2,22 - 2,25 (m, 6 H).

Ví dụ 431

6-(3,4-diclo-2-metylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 6-clo-4-N-[2-(4-metylsulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin và axit 3,4-diclo-2-metyl-benzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 451; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,89 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,57 (s, 2 H), 7,43 - 7,46 (m, 1 H), 7,17 - 7,21 (m, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 3,63 - 3,75 (m, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 3,03 - 3,08 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

Ví dụ 432

4-(2-{[2-amino-6-(4-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 4-[2-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]etyl]benzensulfonamit và axit 4-clo-2-metyl-benzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 418; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,81 - 7,85 (m, 2 H), 7,42 - 7,46 (m, 2 H), 7,27 - 7,28 (m, 1 H), 7,23 (d, $J=1,3$ Hz, 2 H), 5,78 (s, 1 H), 3,63 (br, s., 2 H), 2,99 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 2,30 (d, $J=0,8$ Hz, 3 H).

Ví dụ 433

4-(2-{[2-amino-6-(2-clo-4-flophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 4-[2-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]etyl]benzensulfonamit và axit 2-clo-4-flo-benzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 422.

Ví dụ 434

4-(2-{[2-amino-6-(2,3,4-triflophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 4-[2-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]etyl]benzensulfonamit và axit 2,3,4-triflobenzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 424.

Ví dụ 435

4-(2-{[2-amino-6-(4-flo-3-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 4-[2-[(2-amino-6-clo-pyrimidin-4-yl)amino]etyl]benzensulfonamit và axit 4-flo-3-metyl-benzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 402; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,80 - 7,85 (m, 2 H), 7,67 - 7,72 (m, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 2 H), 7,07 (dd, $J=9,6, 8,6$ Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 3,64 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,99 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 2,31 (d, $J=2,0$ Hz, 3 H).

Ví dụ 436

4-N-xyclopropyl-6-(4-flo-2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 6-clo-4-N-xyclopropyl-pyrimidin-2,4-diamin và axit 4-flo-2,3-dimetyl-benzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 273; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,08 - 7,15 (m, 1 H), 6,90 - 6,98 (m, 1 H), 5,90 - 6,07 (m, 1 H), 2,53 - 2,66 (m, 1 H), 2,21 - 2,26 (m, 6 H), 0,78 (dd, $J=7,1, 2,0$ Hz, 2 H), 0,54 (dd, $J=3,7, 1,9$ Hz, 2 H).

Ví dụ 437

3-[2-amino-6-(xyclopropylamino)pyrimidin-4-yl]-2-metylbenzonitril.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 6-clo-4-N-xyclopropyl-pyrimidin-2,4-diamin và axit 3-xyano-2-metyl-benzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 266; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,73 - 7,77 (m, 1 H), 7,58 - 7,63 (m, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 1 H), 5,91 - 6,17 (m, 1 H), 2,59 - 2,70 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 0,81 (d, $J=4,8$ Hz, 2 H), 0,54 - 0,59 (m, 2 H).

Ví dụ 438

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-(prop-2-yn-1-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-clo-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2-amin và amin propargyl. LCMS $[M+H]^+$ 293.

Ví dụ 439

4-(2-{[2-amino-6-(4-flo-2,5-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-clo-6-(4-flo-2,5-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin và 2-(4-sulfamoylphenyl)etylamoni clorua. LCMS $[M+H]^+$ 416.

Ví dụ 440

4-N-[2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin và 2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-ium-4-yl)etylamoni diclorua. $[M+H]^+$ 337; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,34 (s, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 7,18 (dd, $J=1,0, 0,5$ Hz, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 3,70 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H), 2,83 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 2,39 (s, 6 H), 2,35 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).

Ví dụ 441

4-N-{2-[(6-clopyridazin-3-yl)amino]etyl}-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 12 từ 4-N-(2-aminoetyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin và 3,6-diclopyridazin. $[M+H]^+$ 370.

Ví dụ 442

2-[(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)amino]pyridin-4-carbonitril.

Điều chế theo quy trình chung 12 từ 4-N-(2-aminoetyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin và 2-clopyridin-4-carbonitril. LCMS $[M+H]^+$ 360.

Ví dụ 443

6-[(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)amino]pyridin-3-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 12 từ 4-N-(2-aminoetyl)-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin và 6-clopyridin-3-sulfonamit. LCMS $[M+H]^+$ 414.

Ví dụ 444

1-N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)benzen-1,4-disulfonamid.

Điều chế theo quy trình chung 10 từ 4-N-(4-aminopropyl)-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin và 4-(aminosulfonyl)benzensulfonyl clorua. LCMS $[M+H]^+$ 491; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 8,04 - 8,08 (m, 2 H), 7,98 - 8,02 (m, 2 H), 7,28 (d, $J=7,1$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 7,15 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 3,48 (d, $J=1,5$ Hz, 2 H), 2,98 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 1,78 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H).

Ví dụ 445

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 2 từ 6-clo-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin và axit 2,3-diclobenzenboronic. LCMS $[M+H]^+$ 437; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,90 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,78 (t, $J=4,9$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,49 (dd, $J=4,9, 0,6$ Hz, 2 H), 6,08 (s, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,06 - 3,11 (m, 5 H).

Ví dụ 446

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-[1-(1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin và 1-pyrazol-1-ylpropan-2-amin. LCMS $[M+H]^+$ 323; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7,71 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,12 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,04 - 7,08 (m, 1 H), 6,30 (t, $J=2,3$ Hz, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 4,65 - 4,75 (m, 1 H), 4,34 - 4,41 (m, 1 H), 4,23 (dd, $J=14,1, 6,3$ Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,16 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H).

Ví dụ 447

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-{2-[(3-metoxypheyl)amino]etyl}pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin và N'-(3-metoxypheyl)etan-1,2-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 364; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 7,01 - 7,07 (m, 1 H), 6,96 - 7,00 (m, 1 H),

6,95 (t, $J=2,0$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,76 (dd, $J=8,3, 2,0$ Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 3,82 (d, $J=4,8$ Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,48 (br, s., 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H).

Ví dụ 448

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-{2-[(3-flo-4-methylphenyl)amino]etyl}pyrimidin-2,4-diamin.

Bước 1: Lọ chứa 2-flo-4-iodo-1-metyl-benzen (240mg, 1,0mmol), etan-1,2-diamin (0,20 mL, 3,0mmol), CuCl (9,9mg, 0,10mmol), và KOH (110mg, 2,0mmol). Sau đó sục lọ bằng nitơ và bịt kín. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp, cô đặc và tinh sạch bằng sắc ký cột để thu được N'-(3-flo-4-metyl-phenyl)etan-1,2-diamin.

Bước 2: Hỗn hợp chứa 6-(2,3-dimethylphenyl)-4-clopyrimidin-2-amin (30mg, 0,13mmol), N'-(3-flo-4-metyl-phenyl)etan-1,2-diamin (20mg, 0,12mmol), và diisopropyletylamin (0,040mL, 0,23mmol) trong 2-propanol (0,50mL) gia nhiệt trong bình bịt kín ở 150°C trong 30 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc và tinh sạch bằng HPLC điều chế. LCMS $[M+H]^+$ 366; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,33 - 7,37 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,15 - 7,18 (m, 1 H), 6,93 - 6,99 (m, 1 H), 6,38 - 6,45 (m, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,11 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H).

Ví dụ 449

4-N-{2-[(3,4-diclophenyl)amino]etyl}-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-clo-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2-amin và N'-(3,4-diclophenyl)etan-1,2-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 402; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,33 - 7,37 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,76 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 6,57 (dd, $J=8,8, 2,8$ Hz, 1 H), 5,97 (s, 3 H), 3,69 - 3,73 (m, 2 H), 3,37 - 3,42 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H).

Ví dụ 450

4-N-{2-[(5-clopyridin-2-yl)amino]etyl}-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin và N'-(5-clo-2-pyridyl)etan-1,2-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 369; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H ppm 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 7,30 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 3 H), 6,17 (br, s, 1 H), 3,71 (br, s, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).

Ví dụ 451

4-N-{2-[(5-bromopyridin-2-yl)amino]etyl}-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin và N'-(5-brom-2-pyridyl)etan-1,2-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 413; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 8,07 (dd, $J=2,3$, 0,8 Hz, 1 H), 7,86 (dd, $J=9,3$, 2,3 Hz, 2 H), 7,33 - 7,37 (m, 2 H), 7,24 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,19 (m, 1 H), 6,90 (dd, $J=9,5$, 0,6 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 3,77 - 3,82 (m, 2 H), 3,64 - 3,69 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).

Ví dụ 452

4-[(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)amino]benzen-1-sulfonamit.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin và 4-(2-aminoetylamin)benzen-sulfonamit. LCMS $[M+H]^+$ 413; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 7,64 (d, $J=9,1$ Hz, 2 H), 7,33 - 7,37 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,15 - 7,19 (m, 1 H), 6,70 (d, $J=9,1$ Hz, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 3,72 - 3,77 (m, 2 H), 3,45 - 3,50 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).

Ví dụ 453

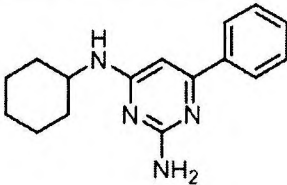
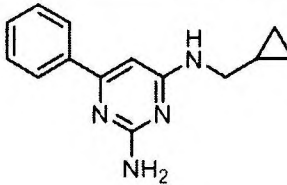
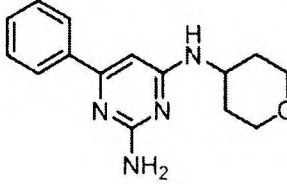
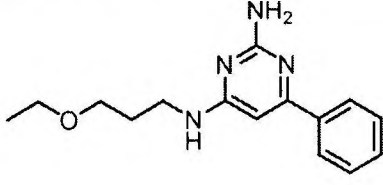
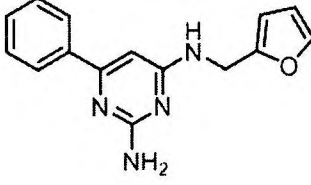
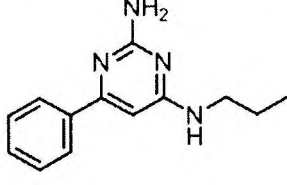
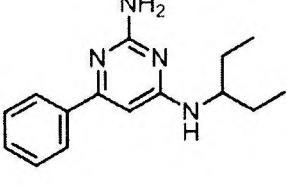
4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

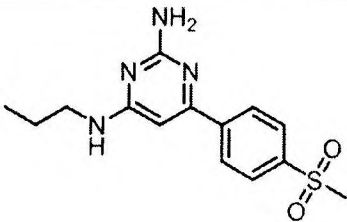
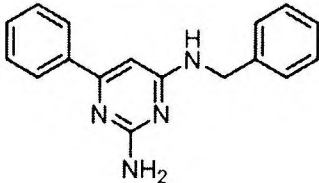
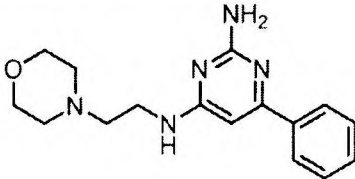
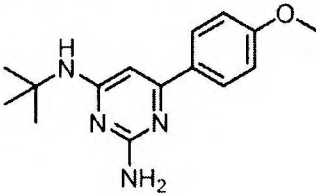
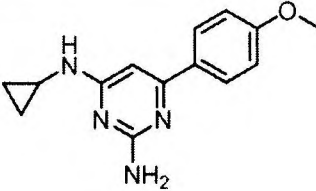
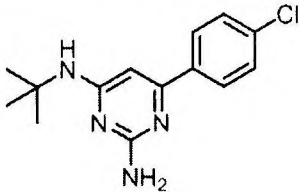
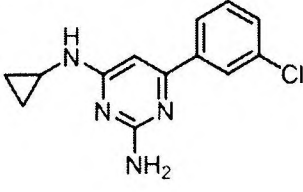
Điều chế theo quy trình chung 2 từ 6-clo-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin và axit (3,5-dimetylisoaxazol-4-yl)boronic. LCMS $[M+H]^+$ 344.

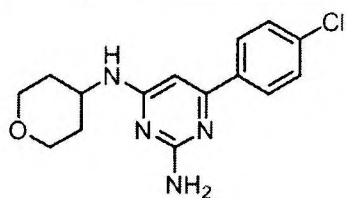
Ví dụ 454

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-{2-[(pyridin-3-yl)amino]etyl}pyrimidin-2,4-diamin.

Điều chế theo quy trình chung 9 từ 4-clo-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2-amin và N'-(3-pyridyl)etan-1,2-diamin. LCMS $[M+H]^+$ 335; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H ppm 8,10 - 8,12 (m, 1 H), 7,97 - 8,00 (m, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 2 H), 7,34 - 7,38 (m, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,19 (dd, $J=1,0, 0,5$ Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 3,75 - 3,80 (m, 2 H), 3,54 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H).

 Ví dụ 1	 Ví dụ 6
 Ví dụ 2	 Ví dụ 7
 Ví dụ 3	 Ví dụ 8
 Ví dụ 4	 Ví dụ 9

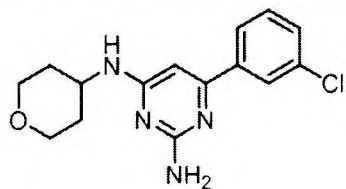
 Chemical structure of Example 5: A pyrimidine ring substituted with an amino group (NH_2) at position 6, a propylamino group ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) at position 4, and a 4-methylsulfonylphenyl group ($\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_3$) at position 2.	 Chemical structure of Example 10: A pyrimidine ring substituted with an amino group (NH_2) at position 6, an isopropylamino group ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) at position 4, and a phenyl group (C_6H_5) at position 2.
Ví dụ 5	Ví dụ 10
 Chemical structure of Example 11: A pyrimidine ring substituted with an amino group (NH_2) at position 6, a benzylamino group ($\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) at position 4, and a phenyl group (C_6H_5) at position 2.	 Chemical structure of Example 16: A pyrimidine ring substituted with an amino group (NH_2) at position 6, a cyclopropylamino group ($\text{NHCH}_2\text{C}_3\text{H}_5$) at position 4, and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$) at position 2.
Ví dụ 11	Ví dụ 16
 Chemical structure of Example 12: A pyrimidine ring substituted with an amino group (NH_2) at position 6, a (2-(morpholin-2-yl)ethyl)amino group ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N})$) at position 4, and a phenyl group (C_6H_5) at position 2.	 Chemical structure of Example 17: A pyrimidine ring substituted with an amino group (NH_2) at position 6, a tert-butylamino group ($\text{NHCH}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3$) at position 4, and a 4-methoxyphenyl group ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$) at position 2.
Ví dụ 12	Ví dụ 17
 Chemical structure of Example 13: A pyrimidine ring substituted with an amino group (NH_2) at position 6, a cyclopropylamino group ($\text{NHCH}_2\text{C}_3\text{H}_5$) at position 4, and a 4-chlorophenyl group ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$) at position 2.	 Chemical structure of Example 18: A pyrimidine ring substituted with an amino group (NH_2) at position 6, a cyclopropylamino group ($\text{NHCH}_2\text{C}_3\text{H}_5$) at position 4, and a 4-methoxyphenyl group ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$) at position 2.
Ví dụ 13	Ví dụ 18
 Chemical structure of Example 14: A pyrimidine ring substituted with an amino group (NH_2) at position 6, a tert-butylamino group ($\text{NHCH}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3$) at position 4, and a 4-chlorophenyl group ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$) at position 2.	 Chemical structure of Example 19: A pyrimidine ring substituted with an amino group (NH_2) at position 6, a cyclopropylamino group ($\text{NHCH}_2\text{C}_3\text{H}_5$) at position 4, and a 3-chlorophenyl group ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$) at position 2.
Ví dụ 14	Ví dụ 19



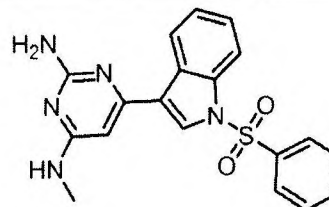
Ví dụ 15



Ví dụ 20



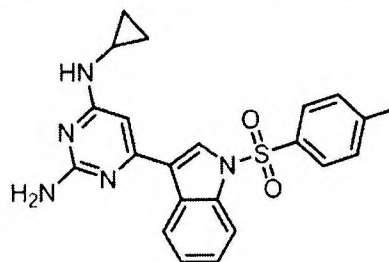
Ví dụ 21



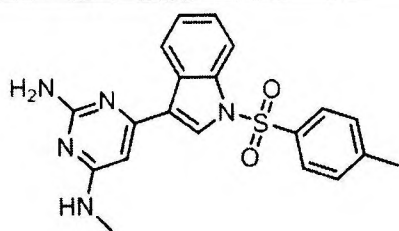
Ví dụ 26



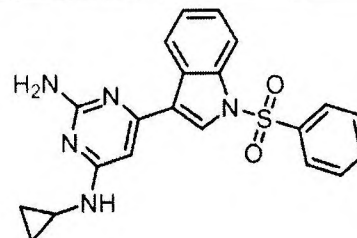
Ví dụ 22



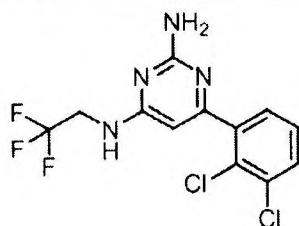
Ví dụ 27



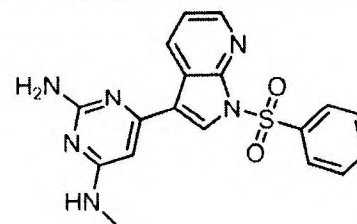
Ví dụ 23



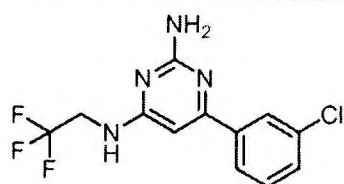
Ví dụ 28



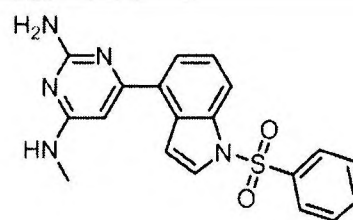
Ví dụ 24



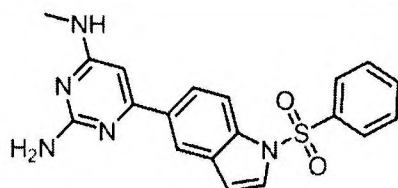
Ví dụ 29



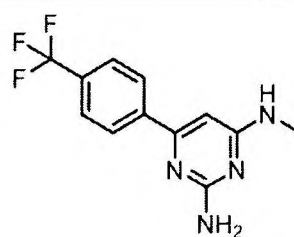
Ví dụ 25



Ví dụ 30



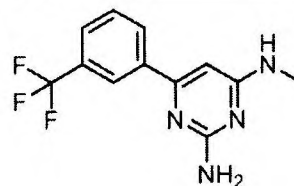
Ví dụ 31



Ví dụ 36



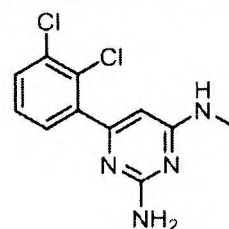
Ví dụ 32



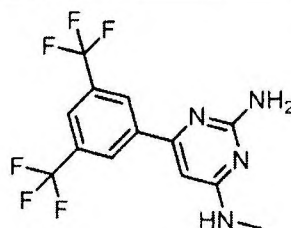
Ví dụ 37



Ví dụ 33



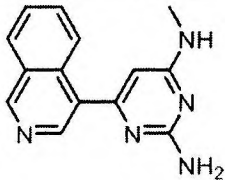
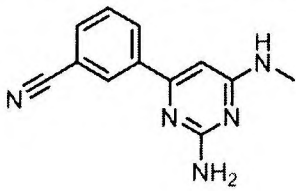
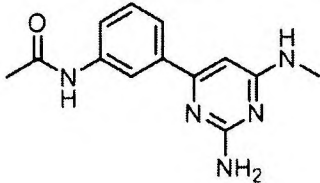
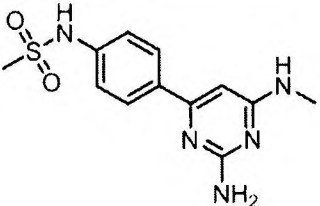
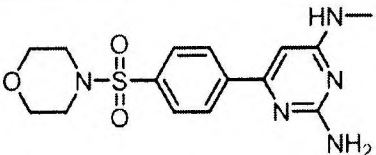
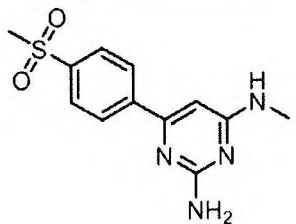
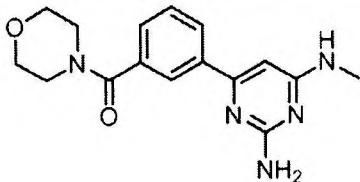
Ví dụ 38

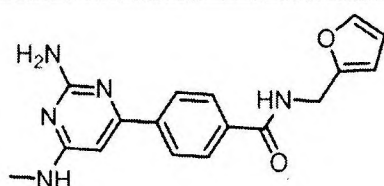


Ví dụ 34

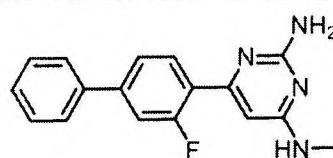


Ví dụ 39

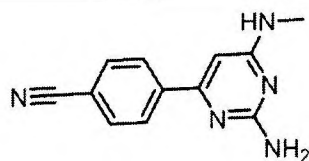
 Ví dụ 35	 Ví dụ 40
 Ví dụ 41	 Ví dụ 46
 Ví dụ 42	 Ví dụ 47
 Ví dụ 43	 Ví dụ 48
 Ví dụ 44	 Ví dụ 49



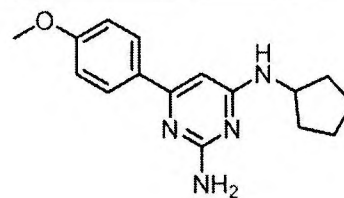
Ví dụ 45



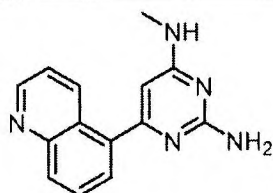
Ví dụ 50



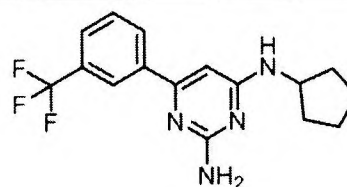
Ví dụ 51



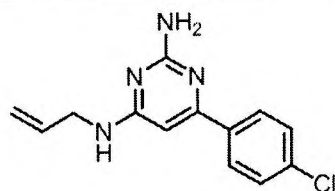
Ví dụ 56



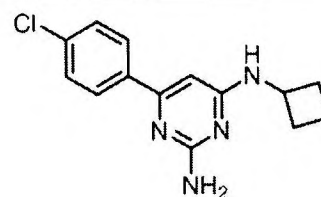
Ví dụ 52



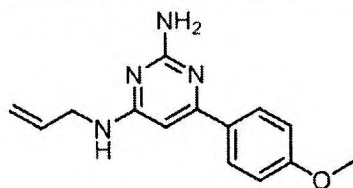
Ví dụ 57



Ví dụ 53



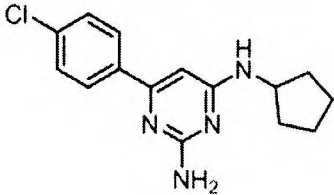
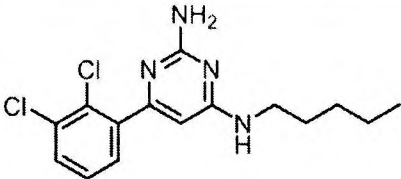
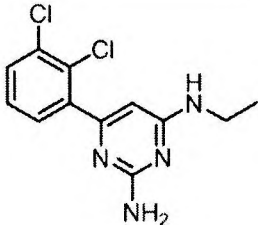
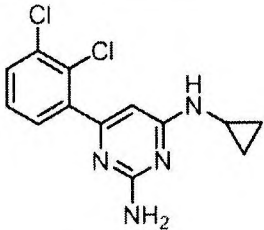
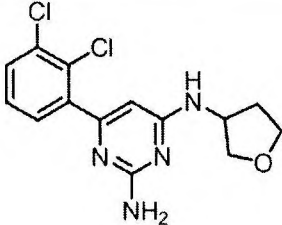
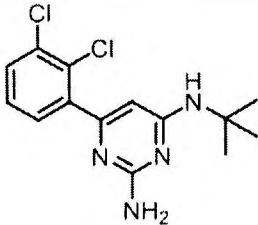
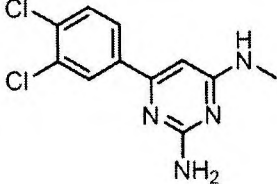
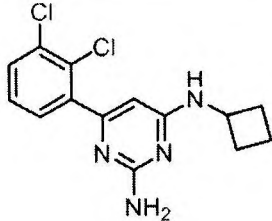
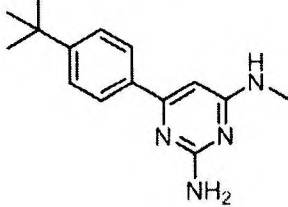
Ví dụ 58

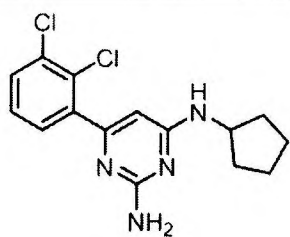


Ví dụ 54



Ví dụ 59

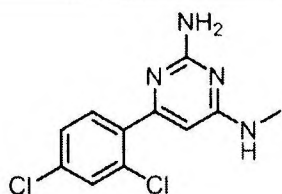
 Ví dụ 55	 Ví dụ 60
 Ví dụ 61	 Ví dụ 66
 Ví dụ 62	 Ví dụ 67
 Ví dụ 63	 Ví dụ 68
 Ví dụ 64	 Ví dụ 69



Ví dụ 65



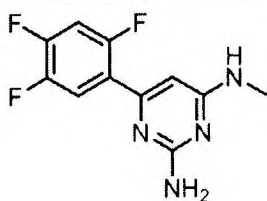
Ví dụ 70



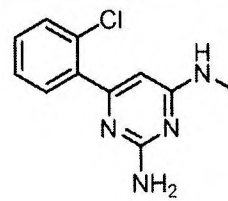
Ví dụ 71



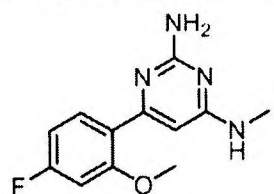
Ví dụ 76



Ví dụ 72



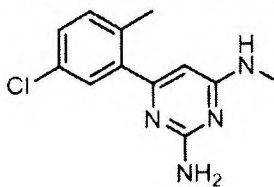
Ví dụ 77



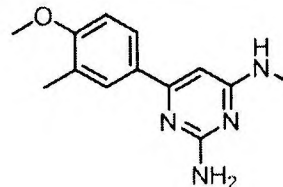
Ví dụ 73



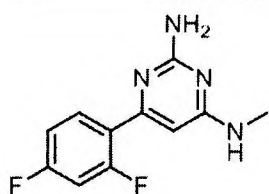
Ví dụ 78



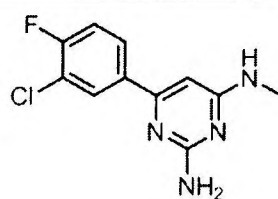
Ví dụ 74



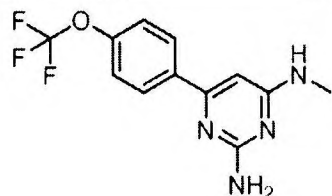
Ví dụ 79



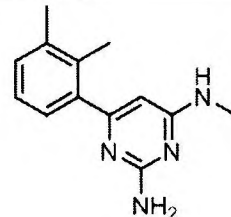
Ví dụ 75



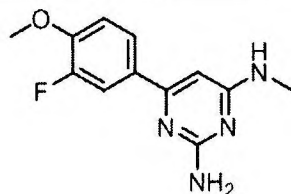
Ví dụ 80



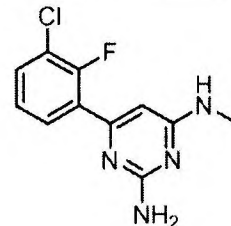
Ví dụ 81



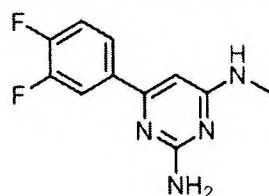
Ví dụ 86



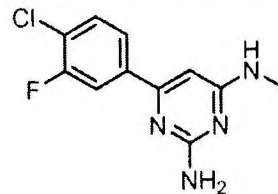
Ví dụ 82



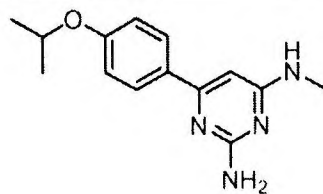
Ví dụ 87



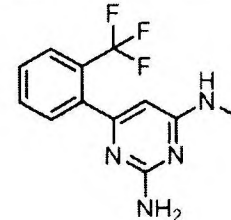
Ví dụ 83



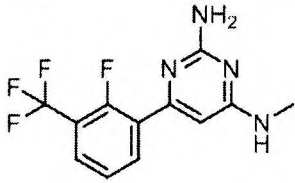
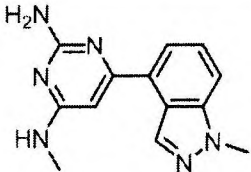
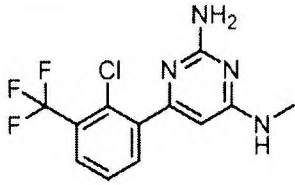
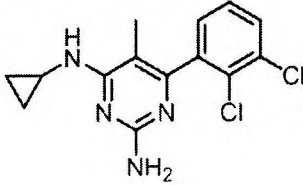
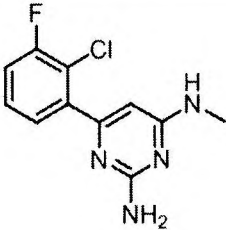
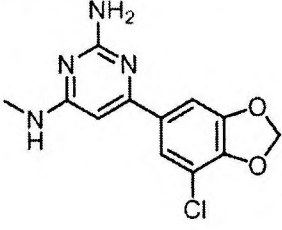
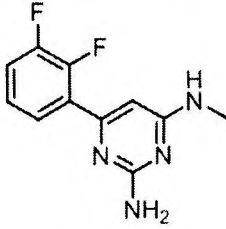
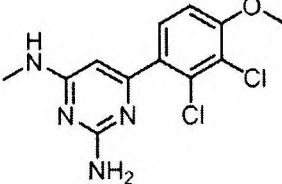
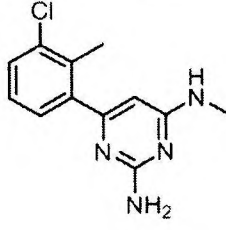
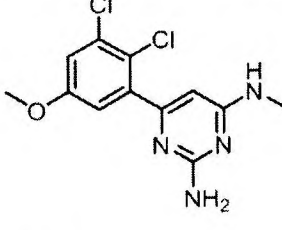
Ví dụ 88

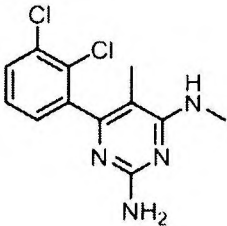
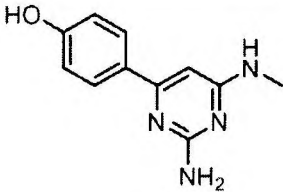
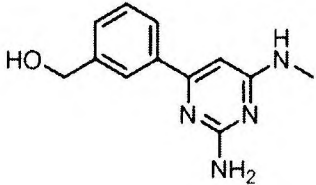
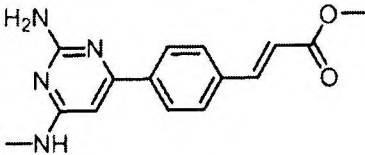
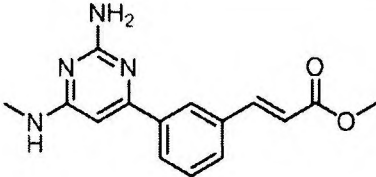
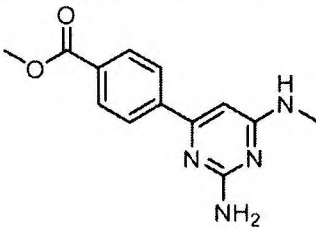
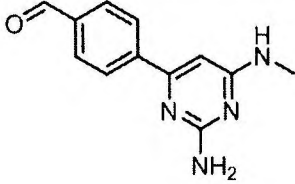
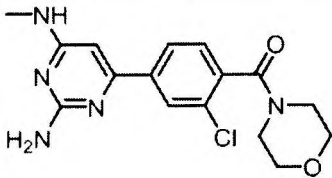
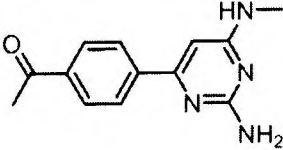


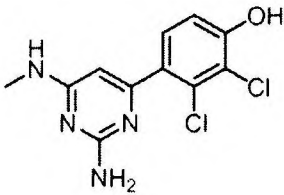
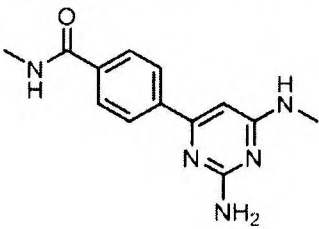
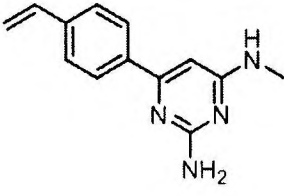
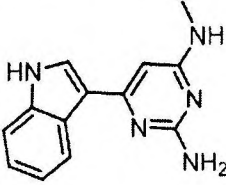
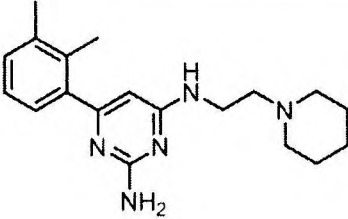
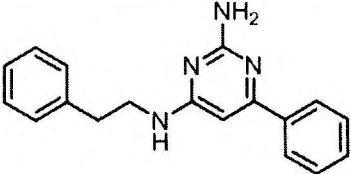
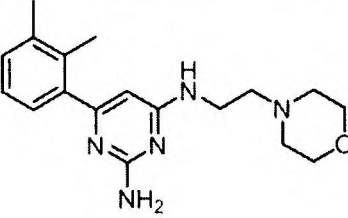
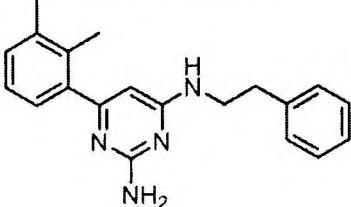
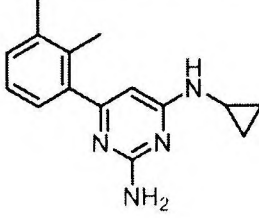
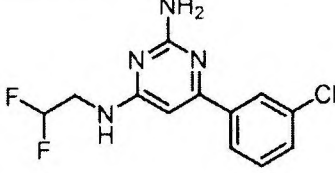
Ví dụ 84

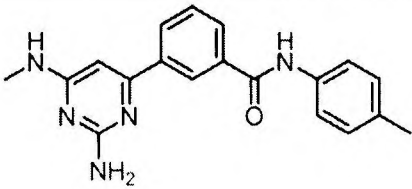
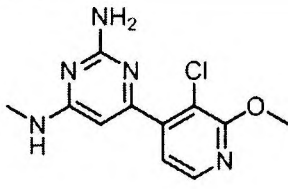
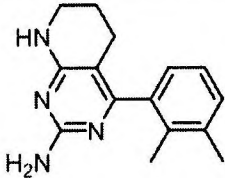
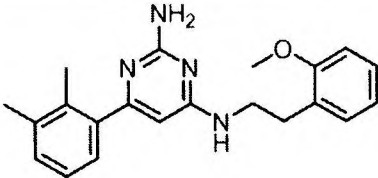
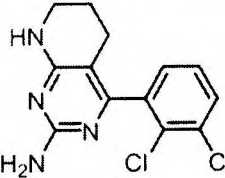
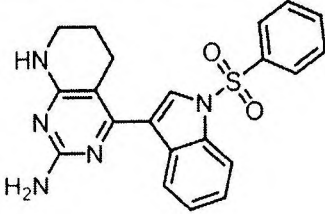
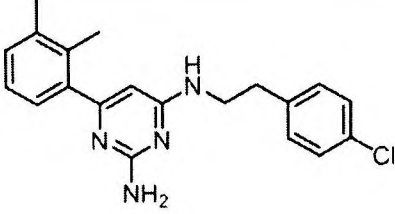
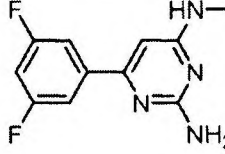


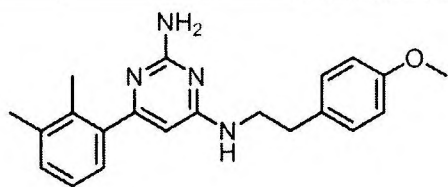
Ví dụ 89

	
Ví dụ 85	Ví dụ 90
	
Ví dụ 91	Ví dụ 96
	
Ví dụ 92	Ví dụ 97
	
Ví dụ 93	Ví dụ 98
	
Ví dụ 94	Ví dụ 99

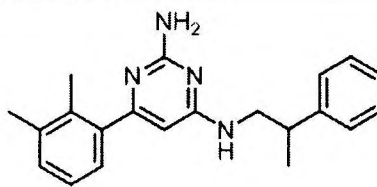
 Ví dụ 95	 Ví dụ 100
 Ví dụ 101	 Ví dụ 106
 Ví dụ 102	 Ví dụ 107
 Ví dụ 103	 Ví dụ 108
 Ví dụ 104	 Ví dụ 109

 Ví dụ 105	 Ví dụ 110
 Ví dụ 111	 Ví dụ 116
 Ví dụ 112	 Ví dụ 117
 Ví dụ 113	 Ví dụ 118
 Ví dụ 114	 Ví dụ 119

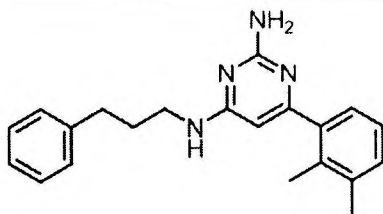
 Ví dụ 115	 Ví dụ 120
 Ví dụ 121	 Ví dụ 126
 Ví dụ 122	 Ví dụ 127
 Ví dụ 123	 Ví dụ 128
 Ví dụ 124	 Ví dụ 129



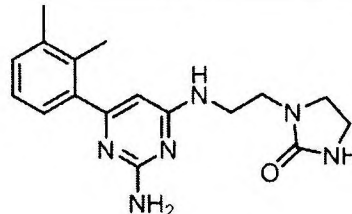
Ví dụ 125



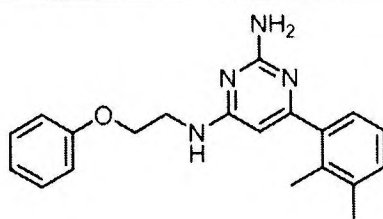
Ví dụ 130



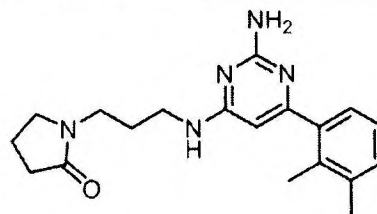
Ví dụ 131



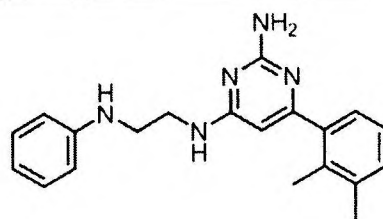
Ví dụ 136



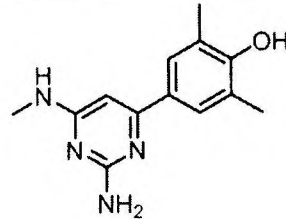
Ví dụ 132



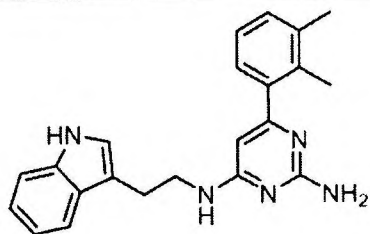
Ví dụ 137



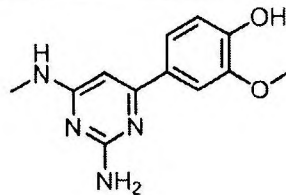
Ví dụ 133



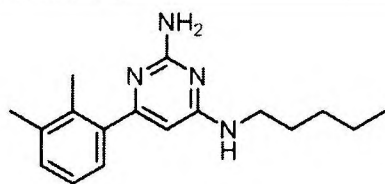
Ví dụ 138



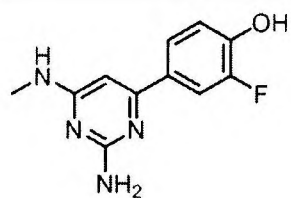
Ví dụ 134



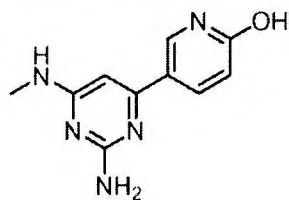
Ví dụ 139



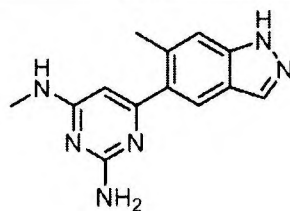
Ví dụ 135



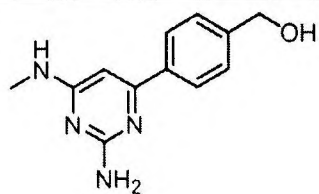
Ví dụ 140



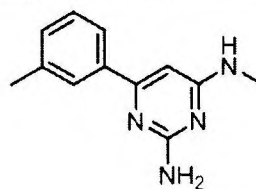
Ví dụ 141



Ví dụ 146



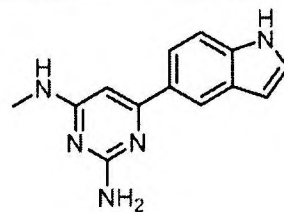
Ví dụ 142



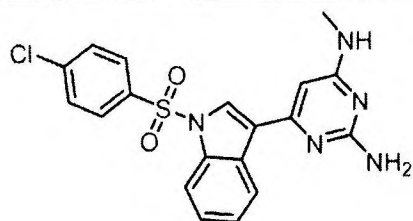
Ví dụ 147



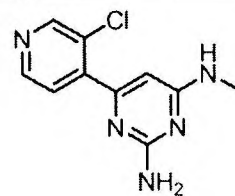
Ví dụ 143



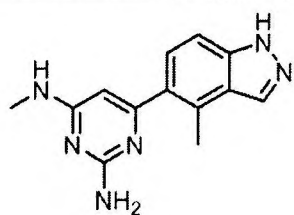
Ví dụ 148



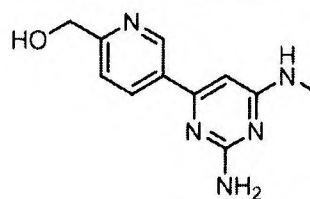
Ví dụ 144



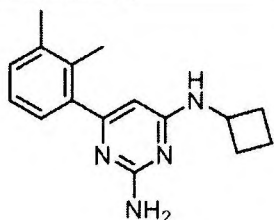
Ví dụ 149



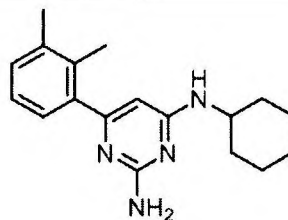
Ví dụ 145



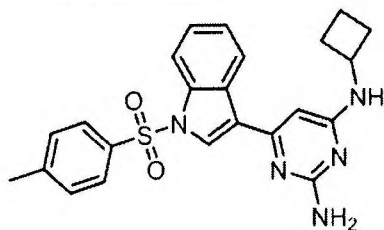
Ví dụ 150



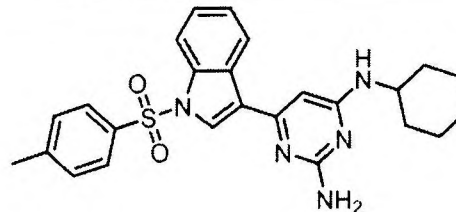
Ví dụ 151



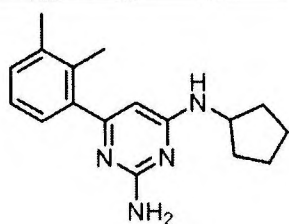
Ví dụ 156



Ví dụ 152



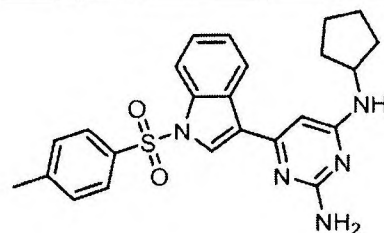
Ví dụ 157



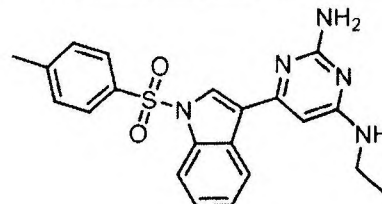
Ví dụ 153



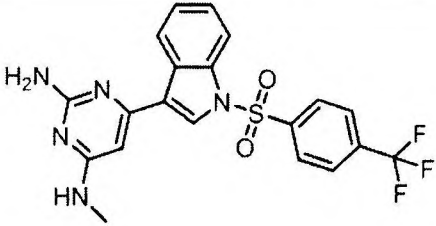
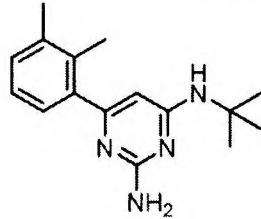
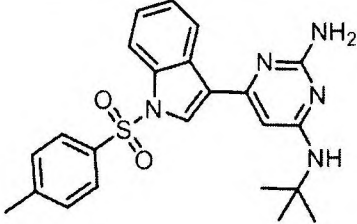
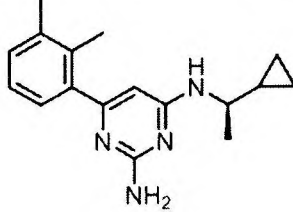
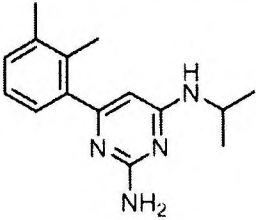
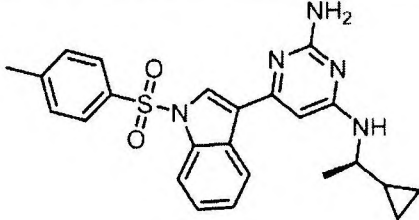
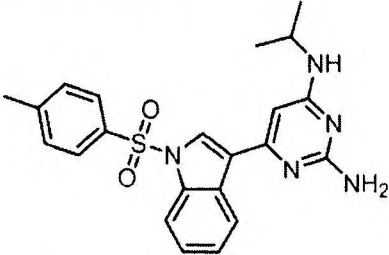
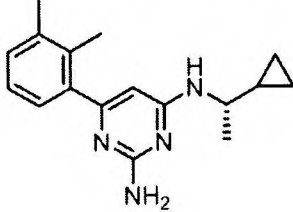
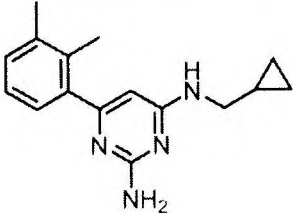
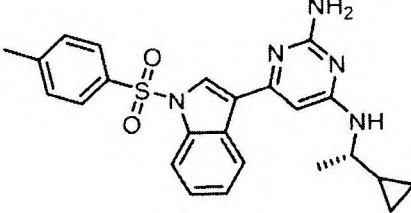
Ví dụ 158

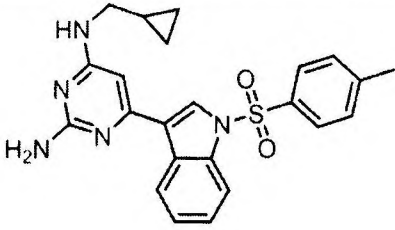
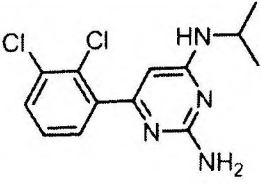
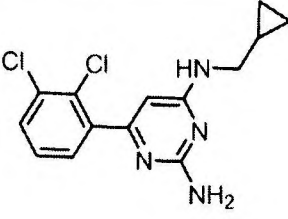
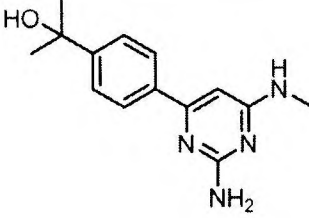
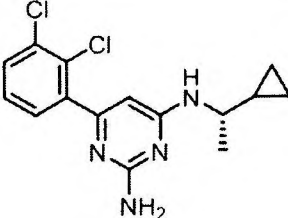
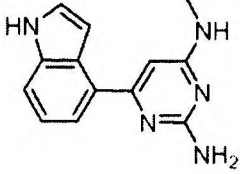
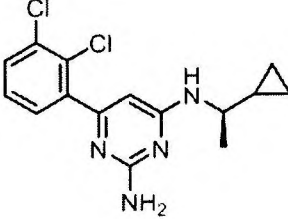


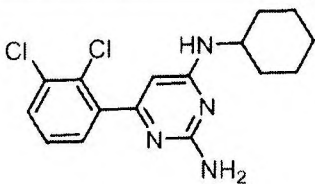
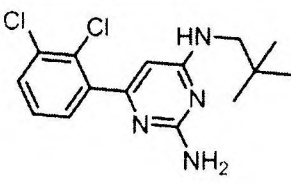
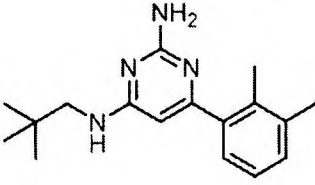
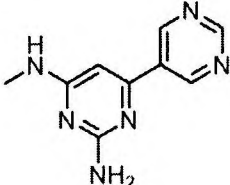
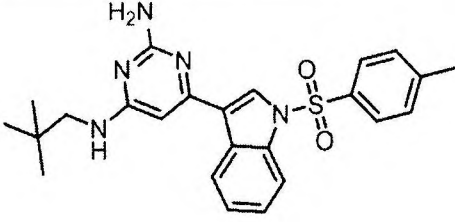
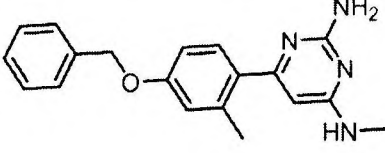
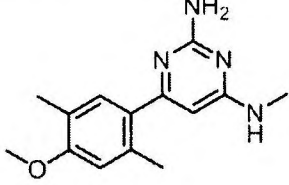
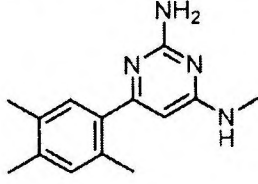
Ví dụ 154

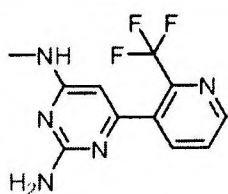


Ví dụ 159

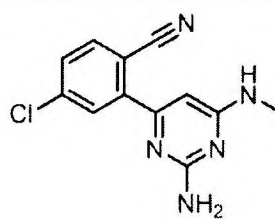
 Ví dụ 155	 Ví dụ 160
 Ví dụ 161	 Ví dụ 166
 Ví dụ 162	 Ví dụ 167
 Ví dụ 163	 Ví dụ 168
 Ví dụ 164	 Ví dụ 169

 Ví dụ 165	 Ví dụ 170
 Ví dụ 171	 Ví dụ 176
 Ví dụ 172	 Ví dụ 177
 Ví dụ 173	 Ví dụ 178
 Ví dụ 174	 Ví dụ 179

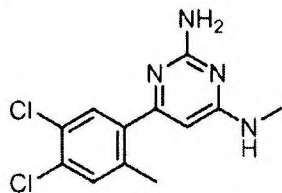
	
Ví dụ 175	Ví dụ 180
	
Ví dụ 181	Ví dụ 186
	
Ví dụ 182	Ví dụ 187
	
Ví dụ 183	Ví dụ 188
	
Ví dụ 184	Ví dụ 189



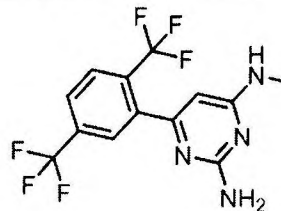
Ví dụ 185



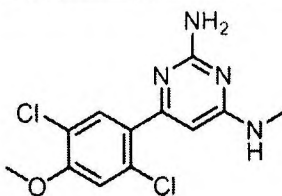
Ví dụ 190



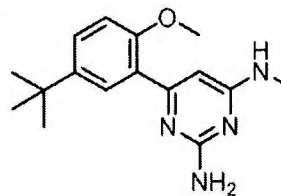
Ví dụ 191



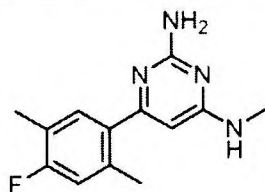
Ví dụ 196



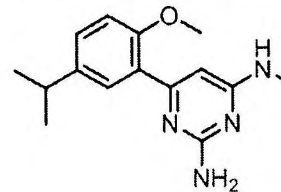
Ví dụ 192



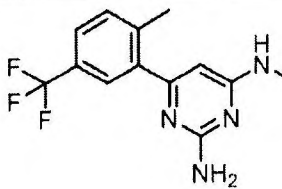
Ví dụ 197



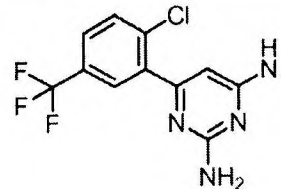
Ví dụ 193



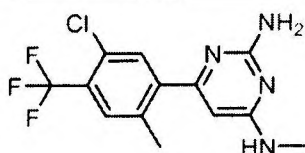
Ví dụ 198



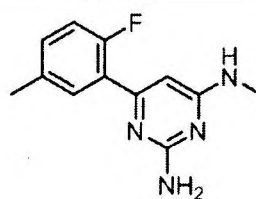
Ví dụ 194



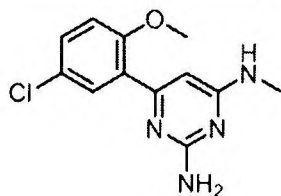
Ví dụ 199



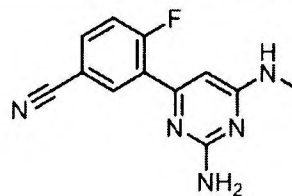
Ví dụ 195



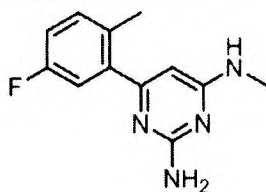
Ví dụ 200



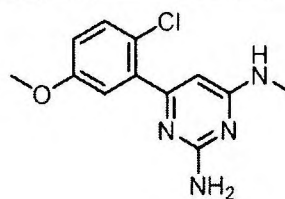
Ví dụ 201



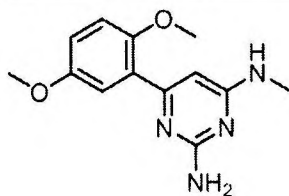
Ví dụ 206



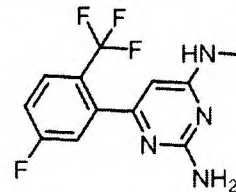
Ví dụ 202



Ví dụ 207



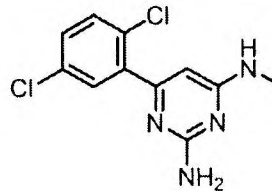
Ví dụ 203



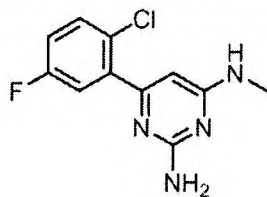
Ví dụ 208



Ví dụ 204



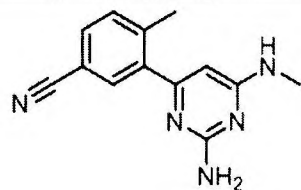
Ví dụ 209



Ví dụ 205



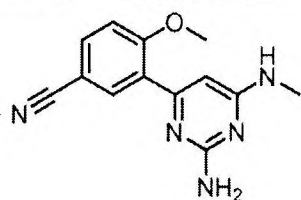
Ví dụ 210



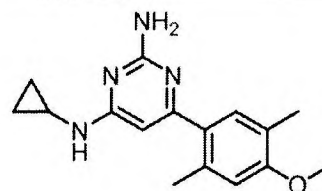
Ví dụ 211



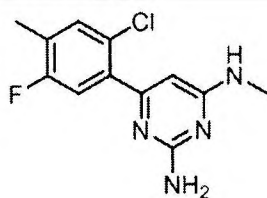
Ví dụ 216



Ví dụ 212



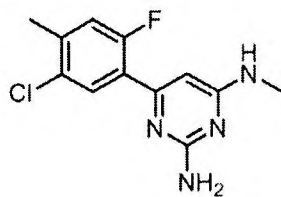
Ví dụ 217



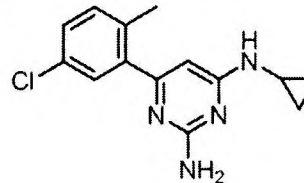
Ví dụ 213



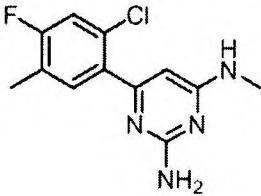
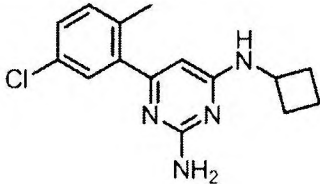
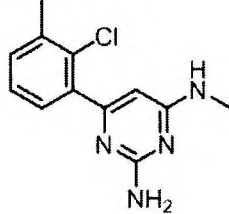
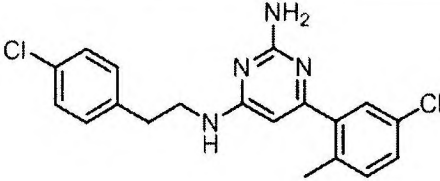
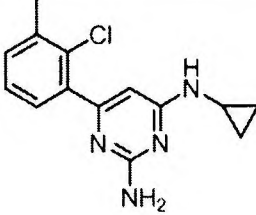
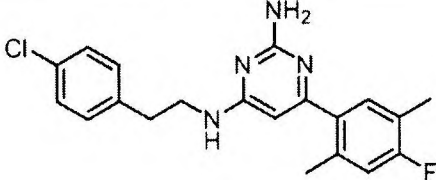
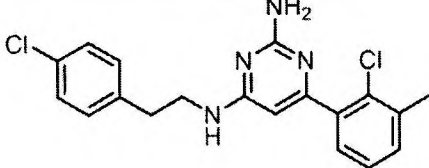
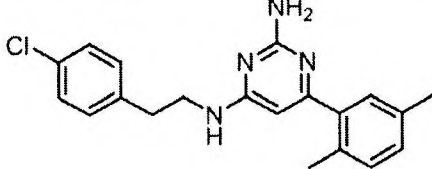
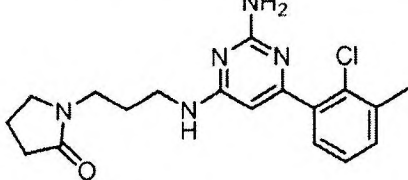
Ví dụ 218

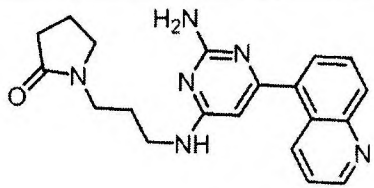
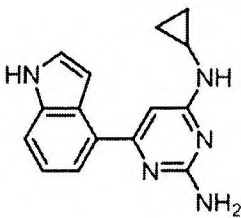
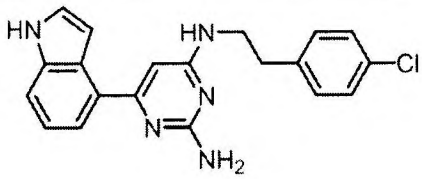
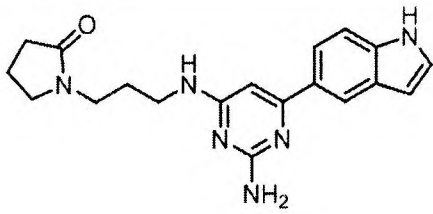
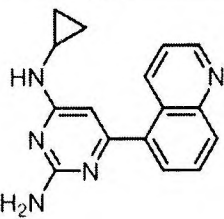
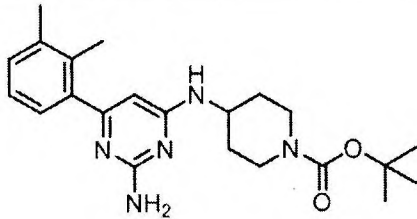
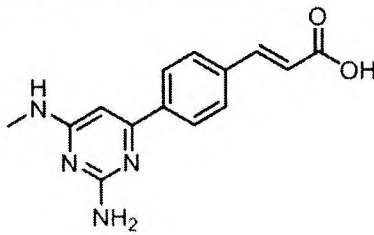
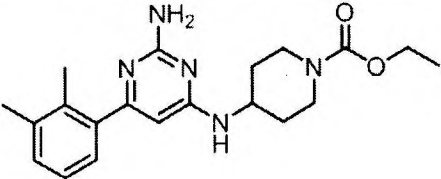
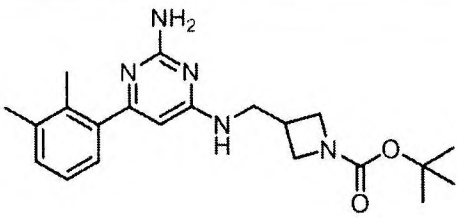
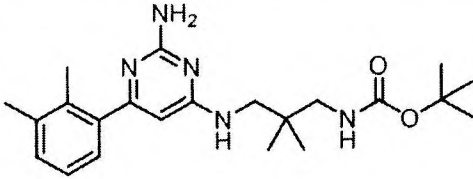


Ví dụ 214



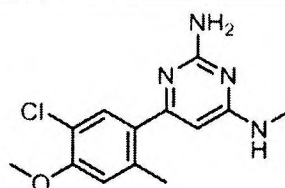
Ví dụ 219

 Ví dụ 215	 Ví dụ 220
 Ví dụ 221	 Ví dụ 226
 Ví dụ 222	 Ví dụ 227
 Ví dụ 223	 Ví dụ 228
 Ví dụ 224	 Ví dụ 229

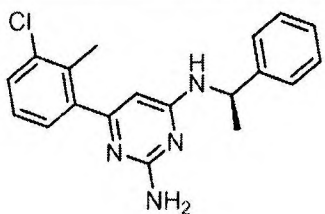
 Ví dụ 225	 Ví dụ 230
 Ví dụ 231	 Ví dụ 236
 Ví dụ 232	 Ví dụ 237
 Ví dụ 233	 Ví dụ 238
 Ví dụ 234	 Ví dụ 239



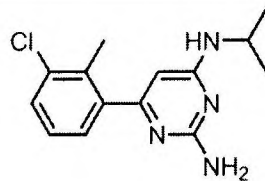
Ví dụ 235



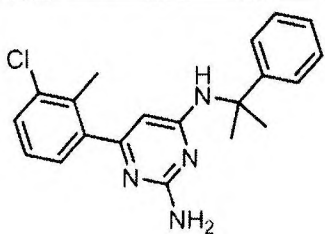
Ví dụ 240



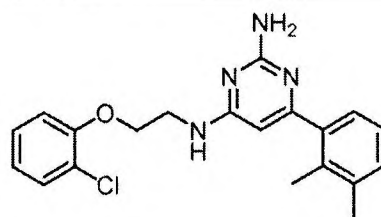
Ví dụ 241



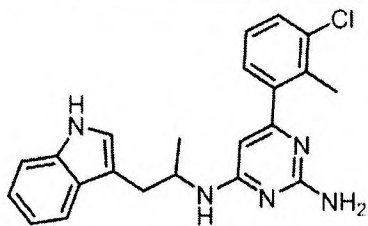
Ví dụ 246



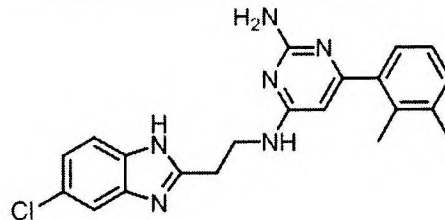
Ví dụ 242



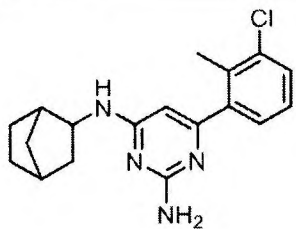
Ví dụ 247



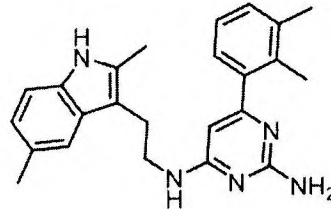
Ví dụ 243



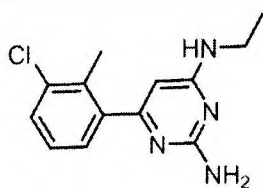
Ví dụ 248



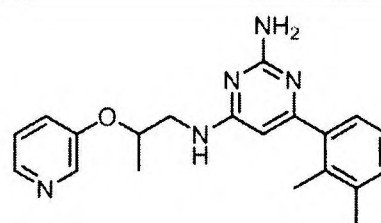
Ví dụ 244



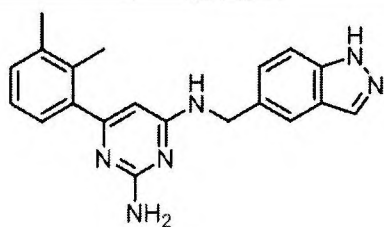
Ví dụ 249



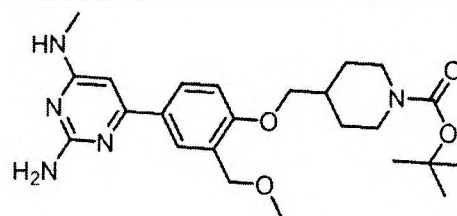
Ví dụ 245



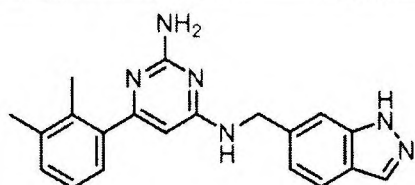
Ví dụ 250



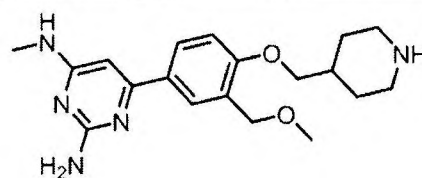
Ví dụ 251



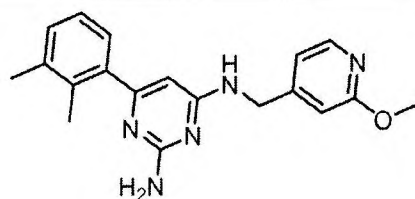
Ví dụ 256



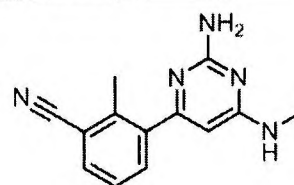
Ví dụ 252



Ví dụ 257



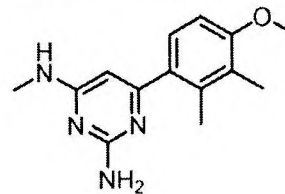
Ví dụ 253



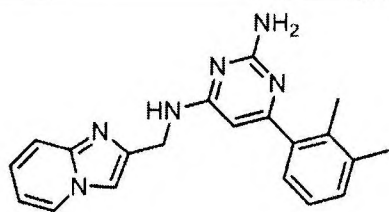
Ví dụ 258



Ví dụ 254



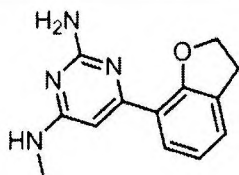
Ví dụ 259



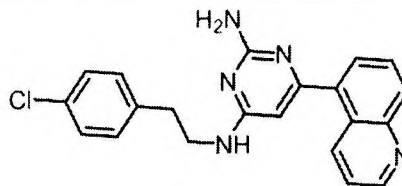
Ví dụ 255



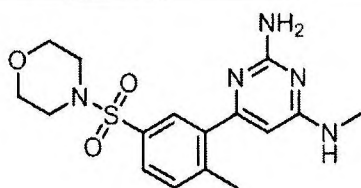
Ví dụ 260



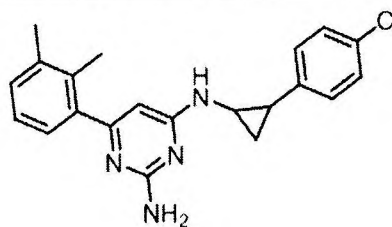
Ví dụ 261



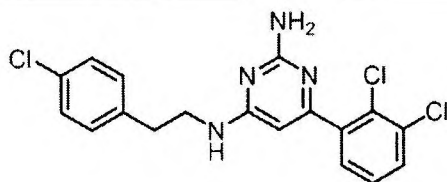
Ví dụ 266



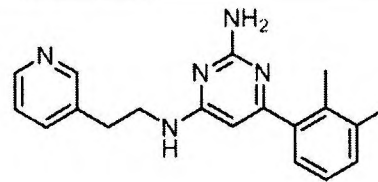
Ví dụ 262



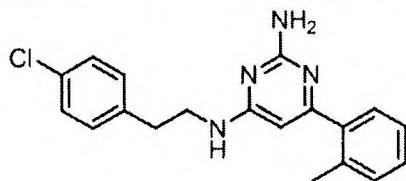
Ví dụ 267



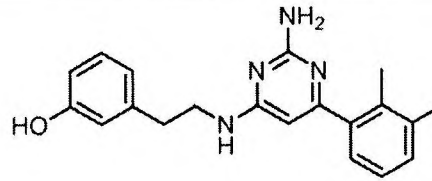
Ví dụ 263



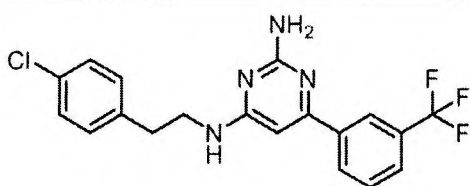
Ví dụ 268



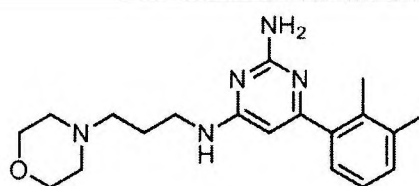
Ví dụ 264



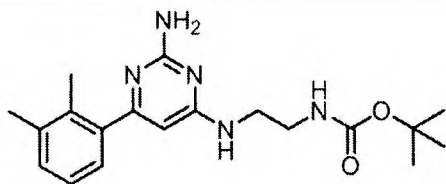
Ví dụ 269



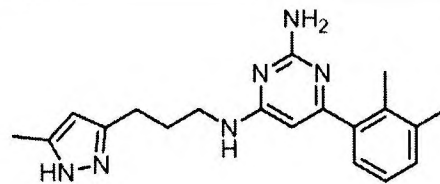
Ví dụ 265



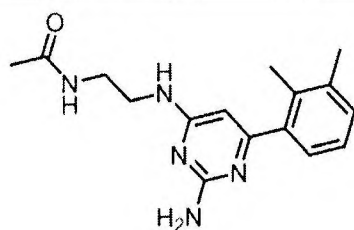
Ví dụ 270



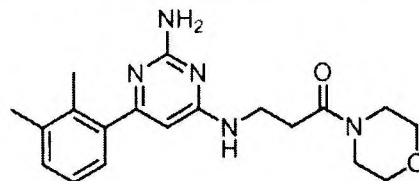
Ví dụ 271



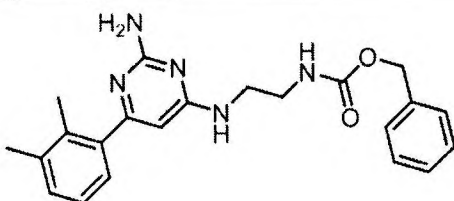
Ví dụ 276



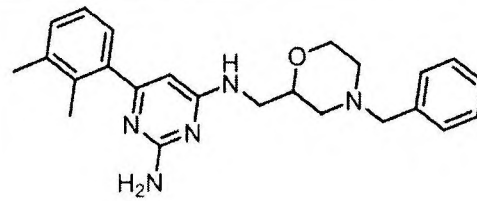
Ví dụ 272



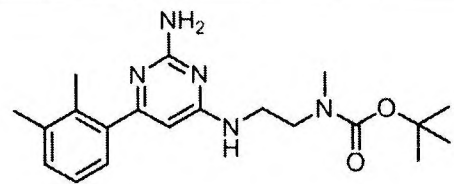
Ví dụ 277



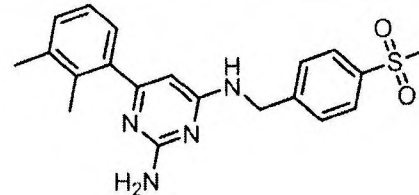
Ví dụ 273



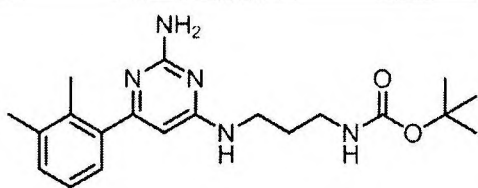
Ví dụ 278



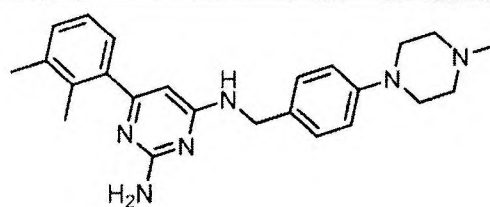
Ví dụ 274



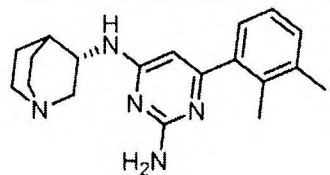
Ví dụ 279



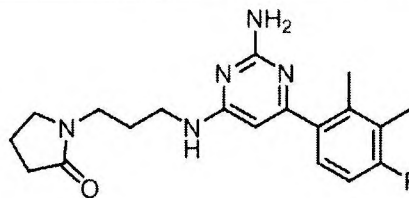
Ví dụ 275



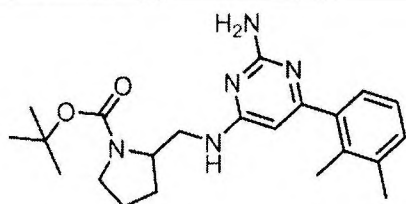
Ví dụ 280



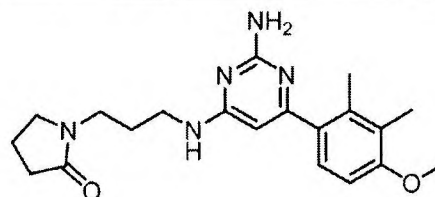
Ví dụ 281



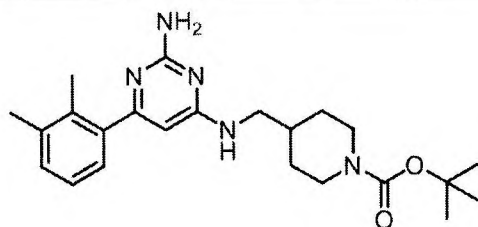
Ví dụ 286



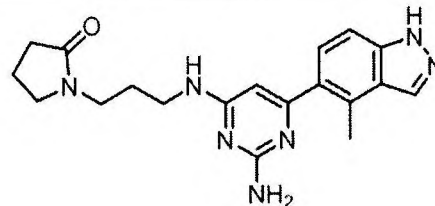
Ví dụ 282



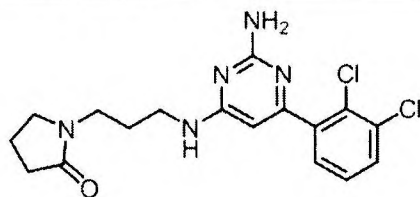
Ví dụ 287



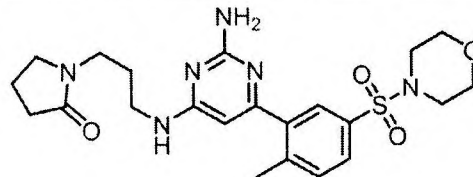
Ví dụ 283



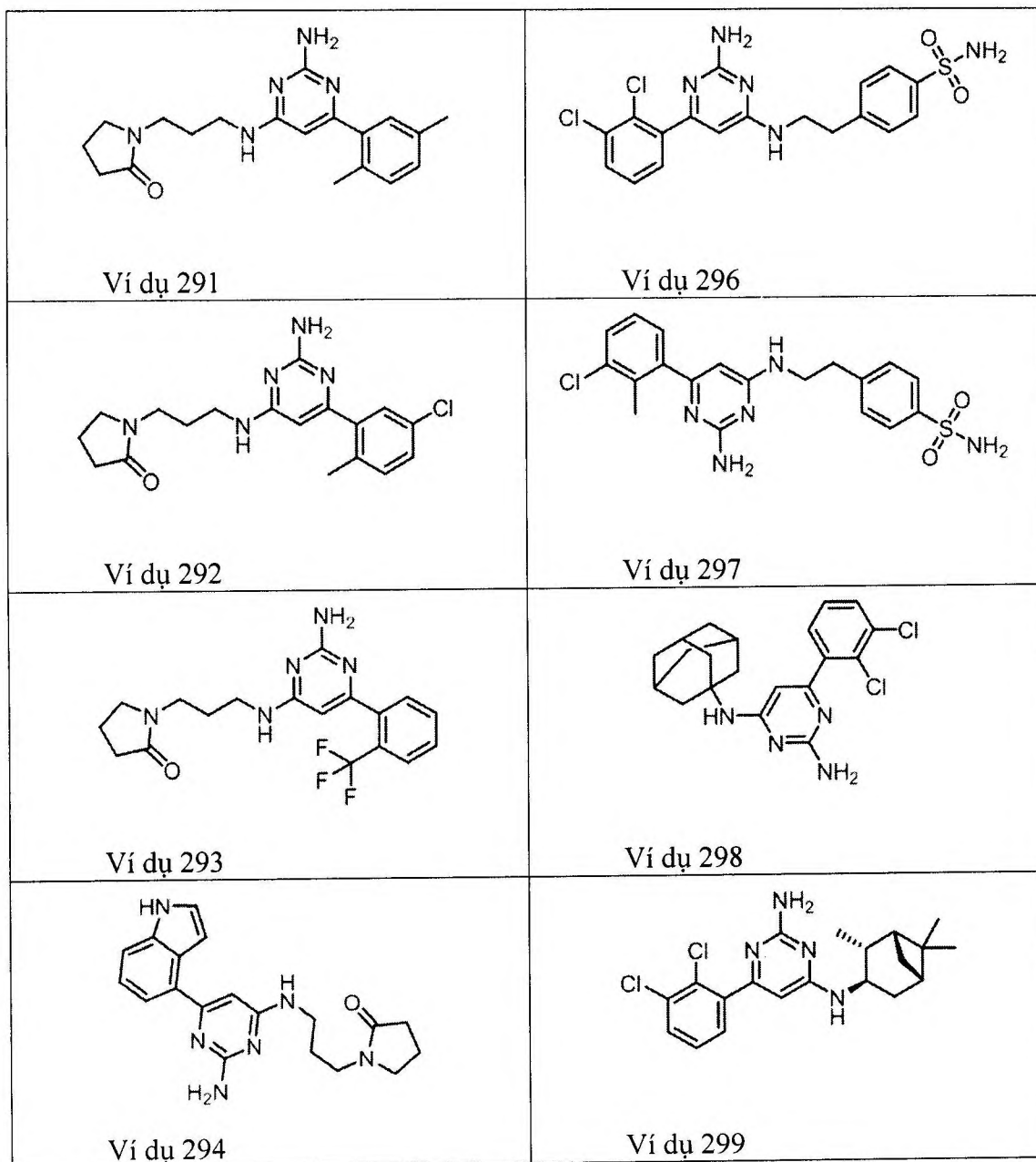
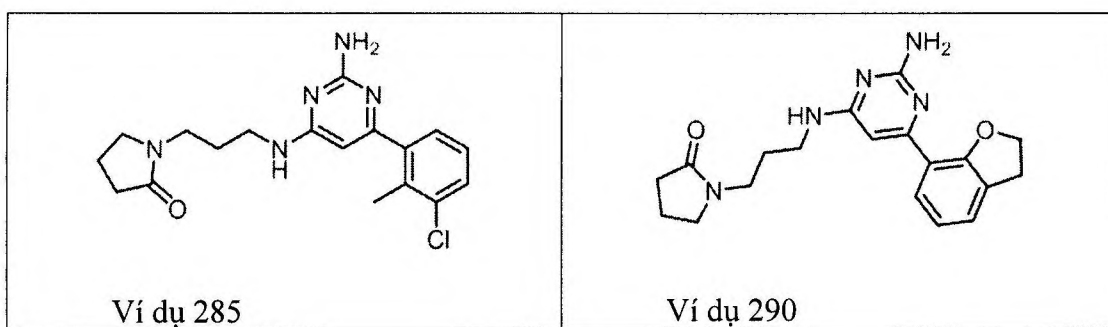
Ví dụ 288

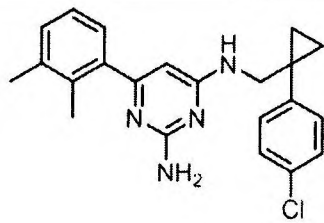
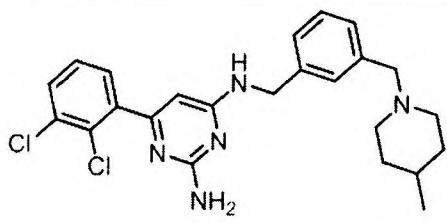
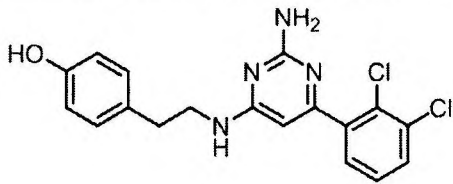
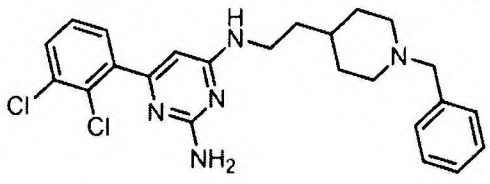
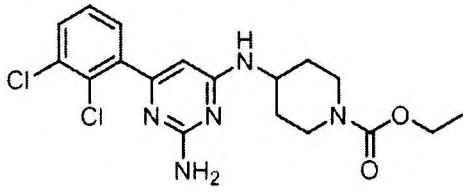
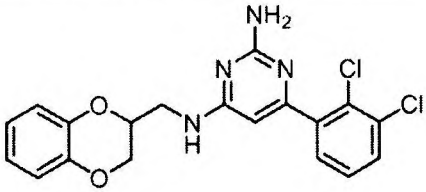
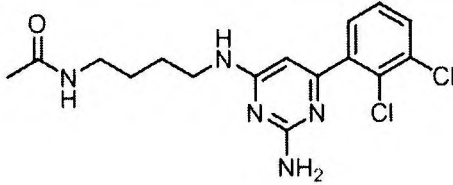
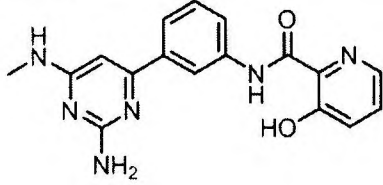
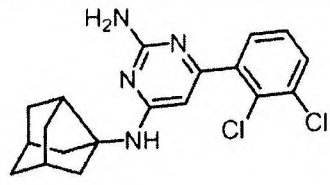
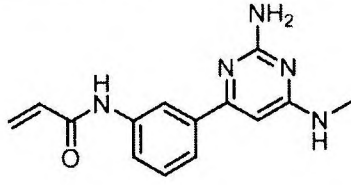


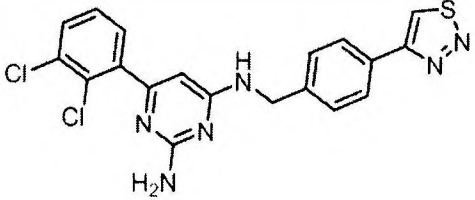
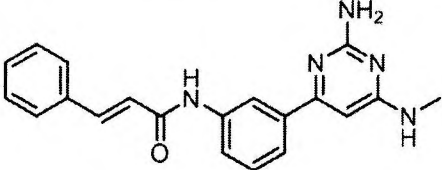
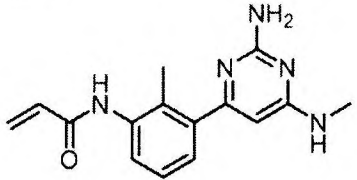
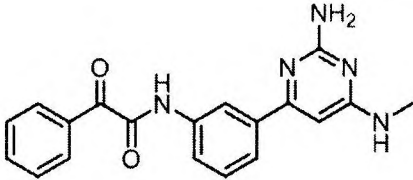
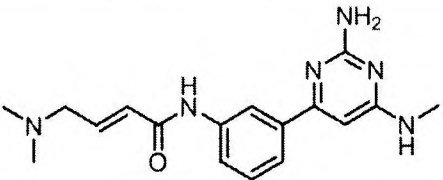
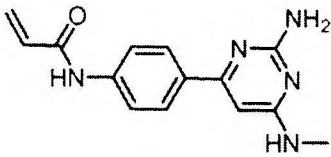
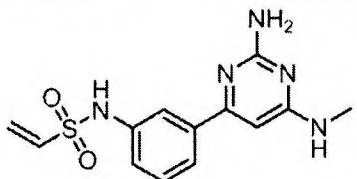
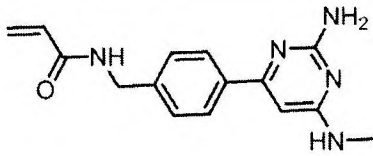
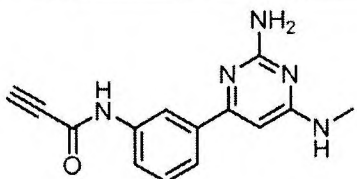
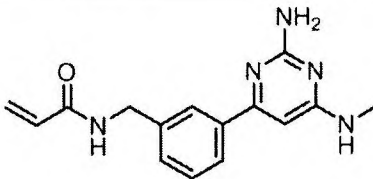
Ví dụ 284

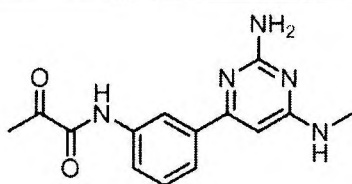


Ví dụ 289

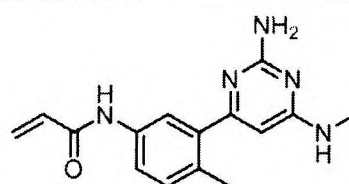


 Ví dụ 295	 Ví dụ 300
 Ví dụ 301	 Ví dụ 306
 Ví dụ 302	 Ví dụ 307
 Ví dụ 303	 Ví dụ 308
 Ví dụ 304	 Ví dụ 309

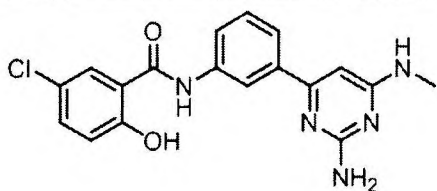
 Ví dụ 305	 Ví dụ 310
 Ví dụ 311	 Ví dụ 316
 Ví dụ 312	 Ví dụ 317
 Ví dụ 313	 Ví dụ 318
 Ví dụ 314	 Ví dụ 319



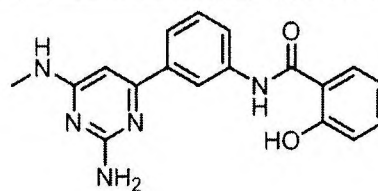
Ví dụ 315



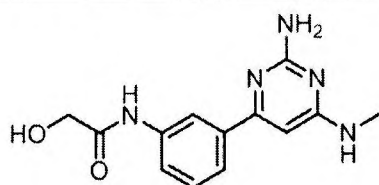
Ví dụ 320



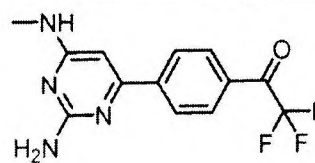
Ví dụ 321



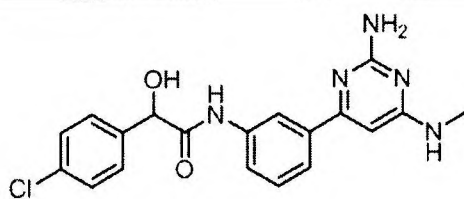
Ví dụ 326



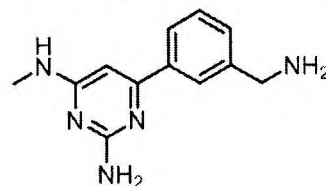
Ví dụ 322



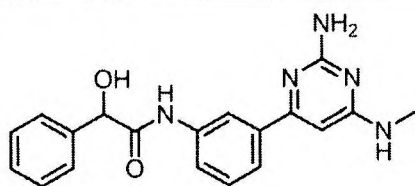
Ví dụ 327



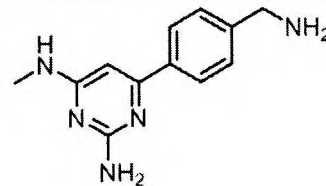
Ví dụ 323



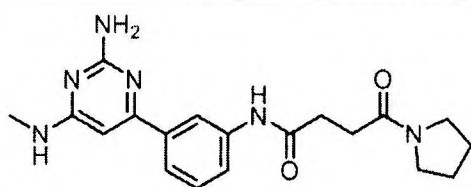
Ví dụ 328



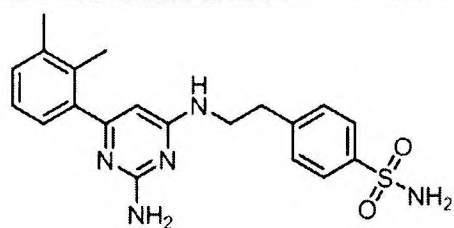
Ví dụ 324



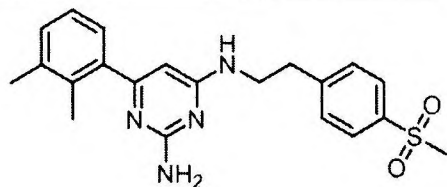
Ví dụ 329



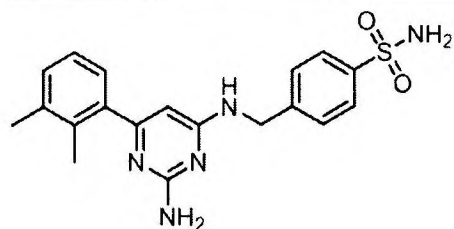
Ví dụ 325



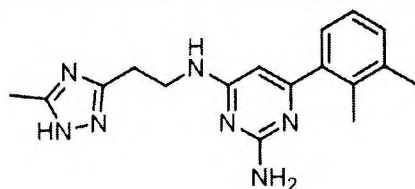
Ví dụ 330



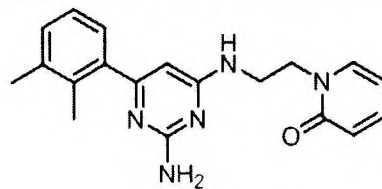
Ví dụ 331



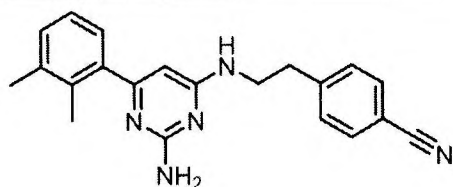
Ví dụ 336



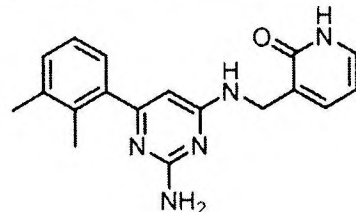
Ví dụ 332



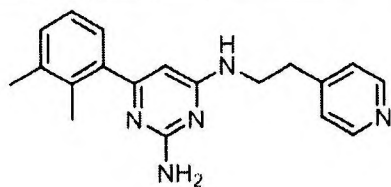
Ví dụ 337



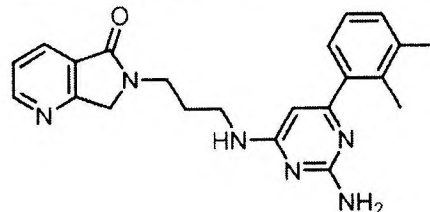
Ví dụ 333



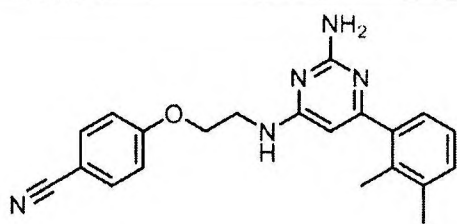
Ví dụ 338



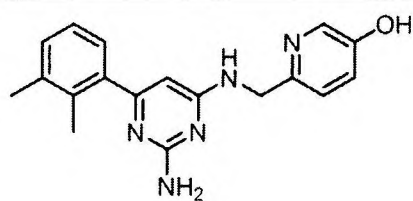
Ví dụ 334



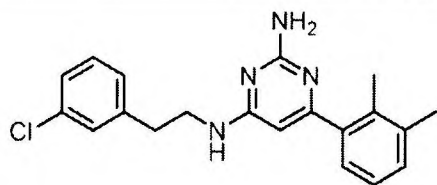
Ví dụ 339



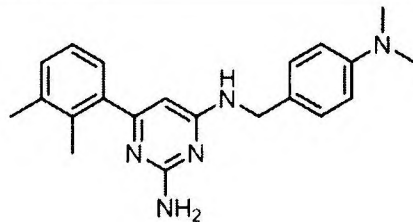
Ví dụ 335



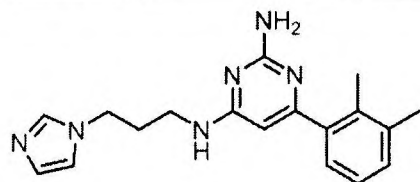
Ví dụ 340



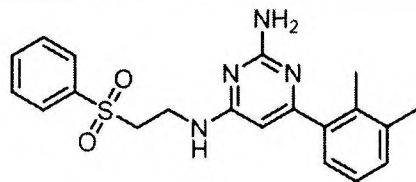
Ví dụ 341



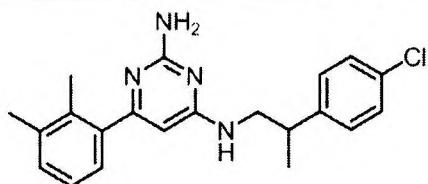
Ví dụ 346



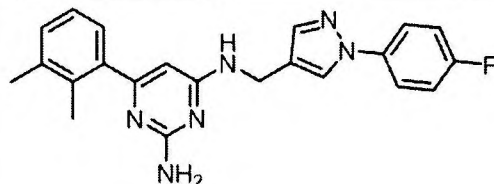
Ví dụ 342



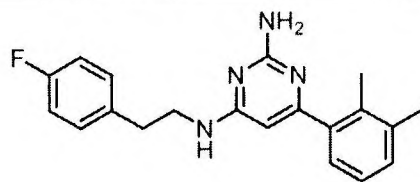
Ví dụ 347



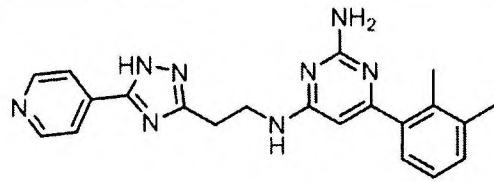
Ví dụ 343



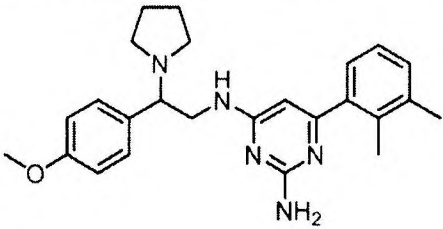
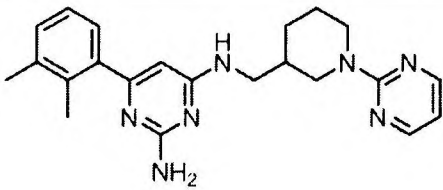
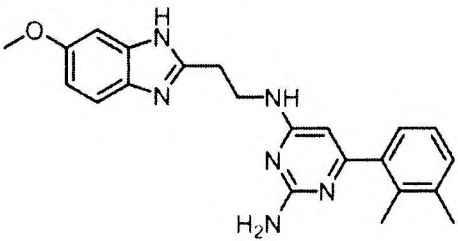
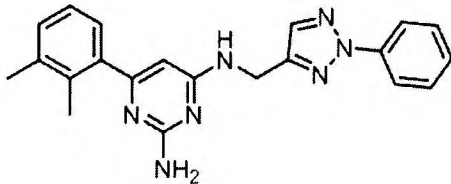
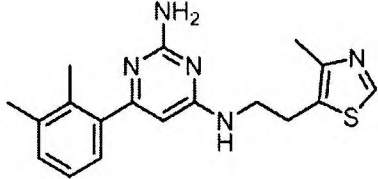
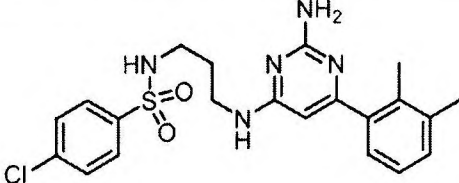
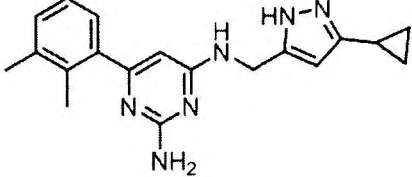
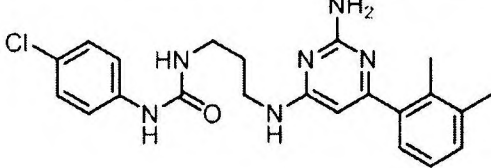
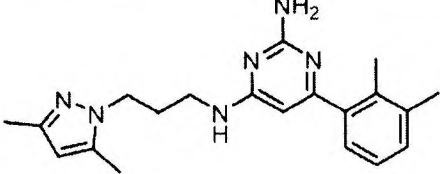
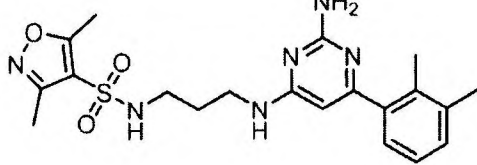
Ví dụ 348

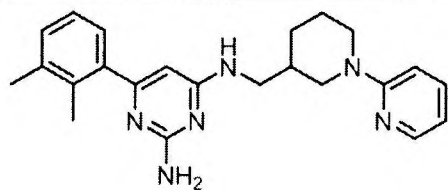


Ví dụ 344

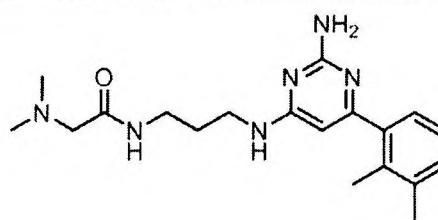


Ví dụ 349

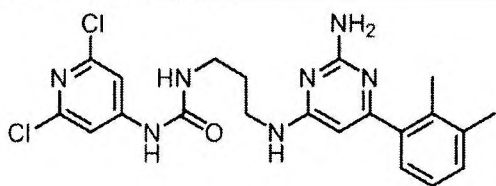
 Ví dụ 345	 Ví dụ 350
 Ví dụ 351	 Ví dụ 356
 Ví dụ 352	 Ví dụ 357
 Ví dụ 353	 Ví dụ 358
 Ví dụ 354	 Ví dụ 359



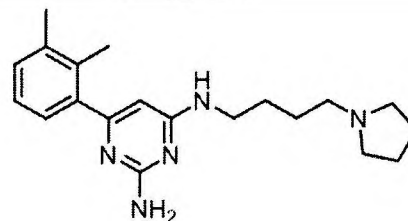
Ví dụ 355



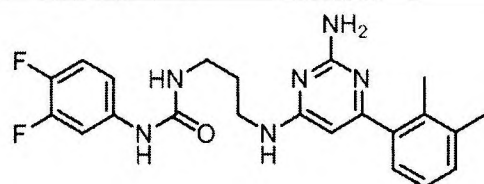
Ví dụ 360



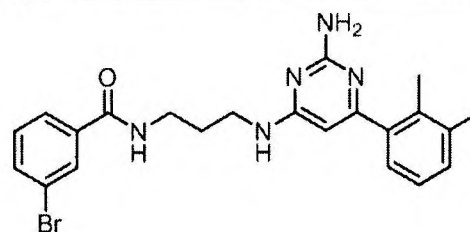
Ví dụ 361



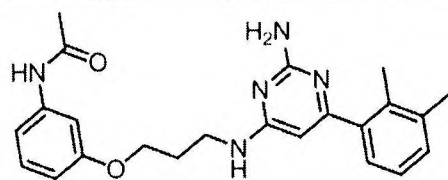
Ví dụ 366



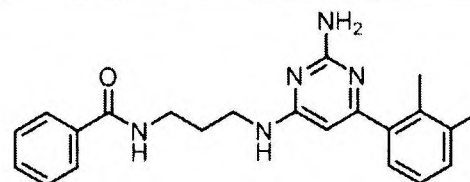
Ví dụ 362



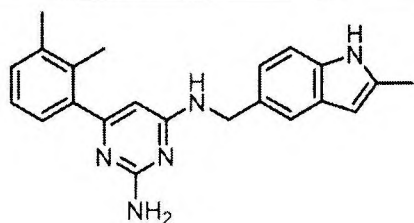
Ví dụ 367



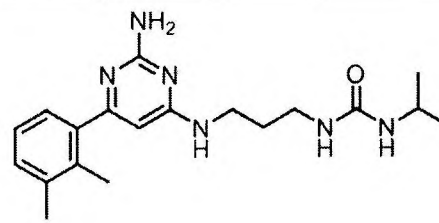
Ví dụ 363



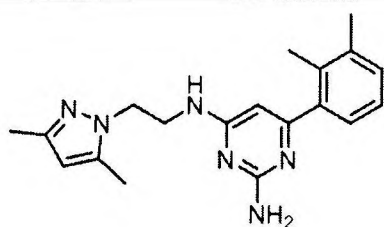
Ví dụ 368



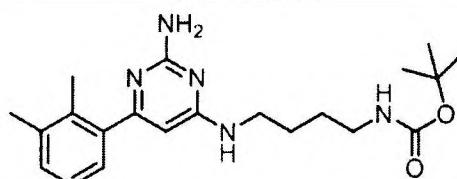
Ví dụ 364



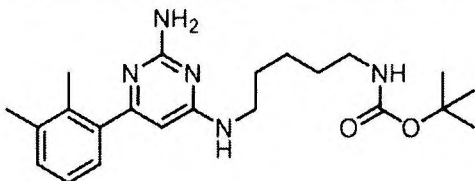
Ví dụ 369



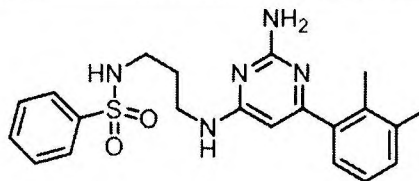
Ví dụ 365



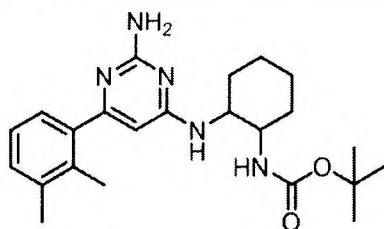
Ví dụ 370



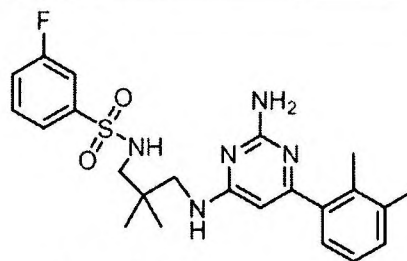
Ví dụ 371



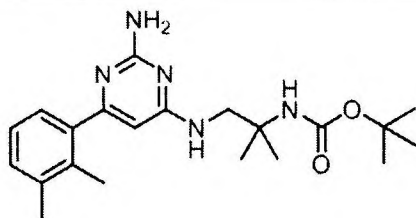
Ví dụ 376



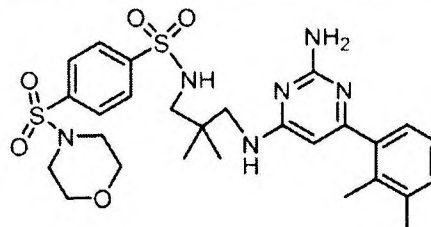
Ví dụ 372



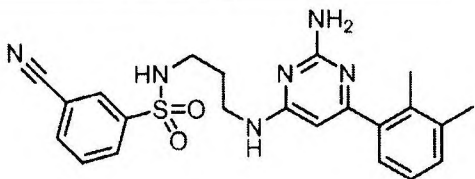
Ví dụ 377



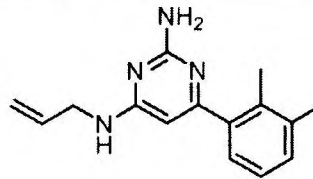
Ví dụ 373



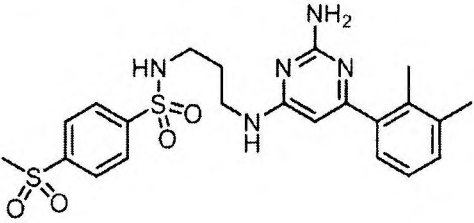
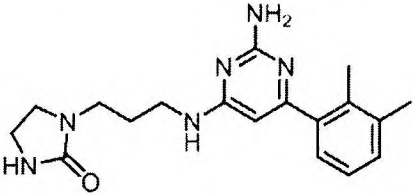
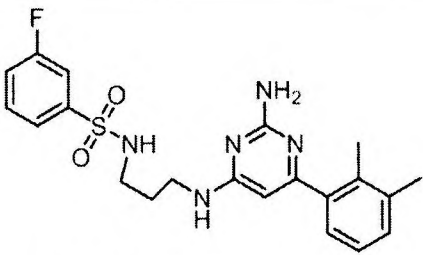
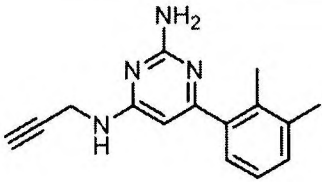
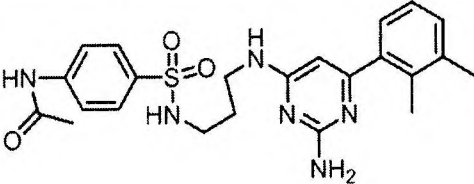
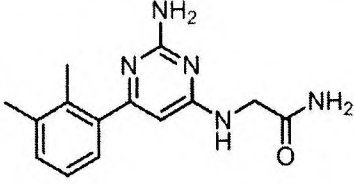
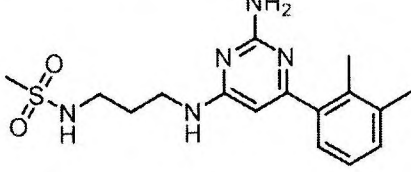
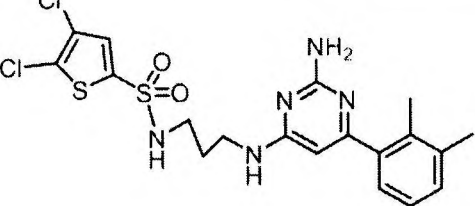
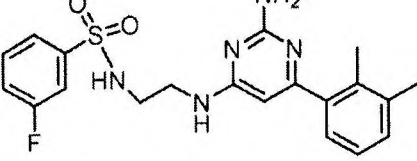
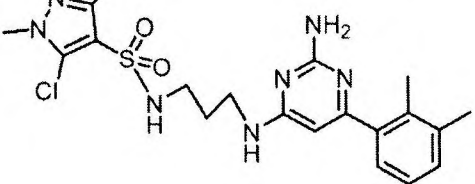
Ví dụ 378

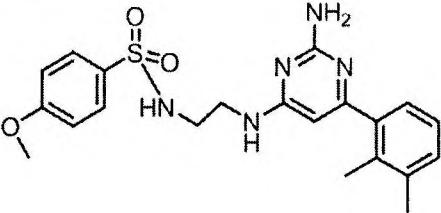
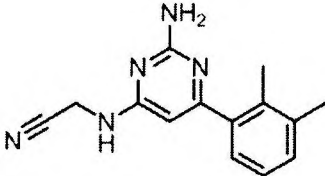
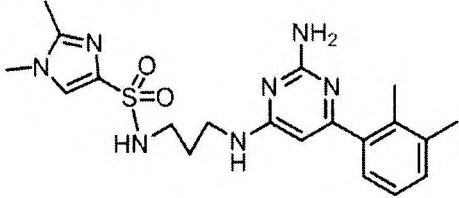
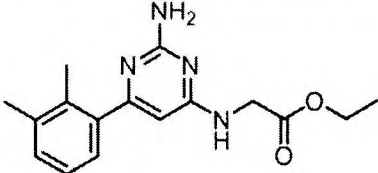
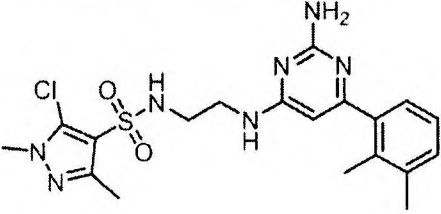
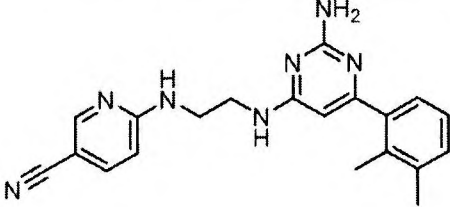
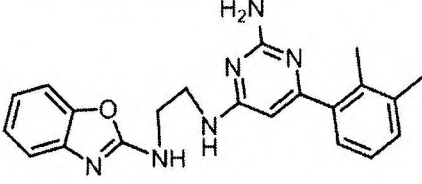
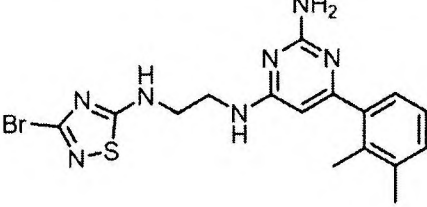
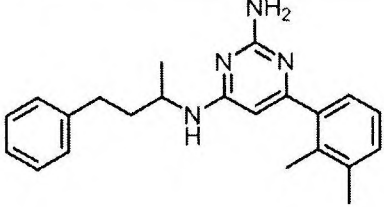
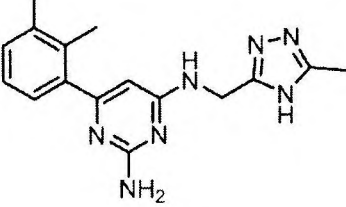


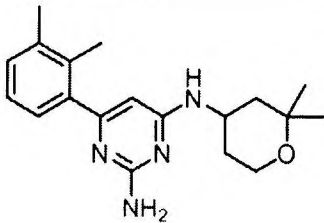
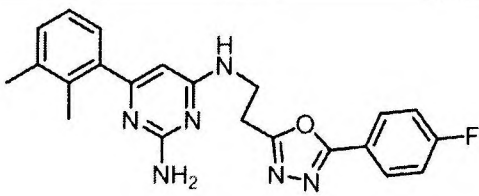
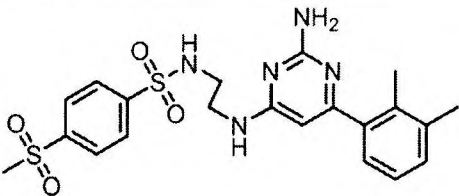
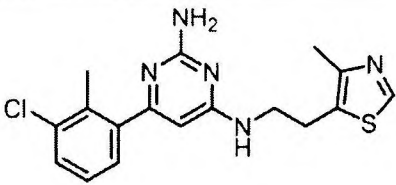
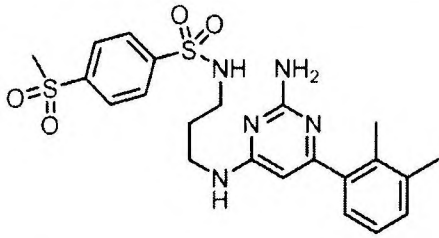
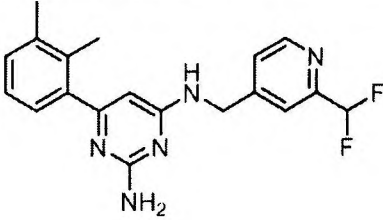
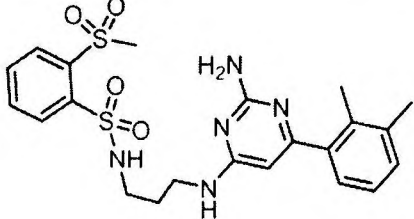
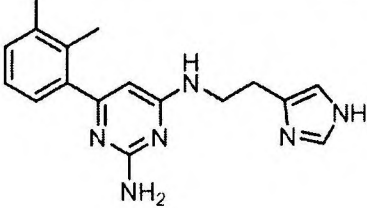
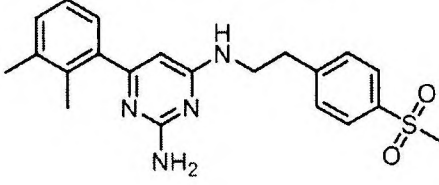
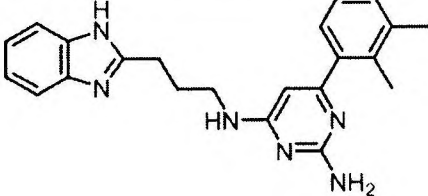
Ví dụ 374

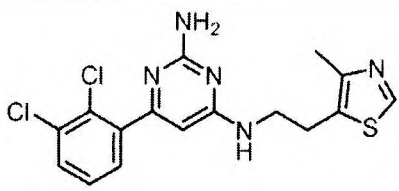
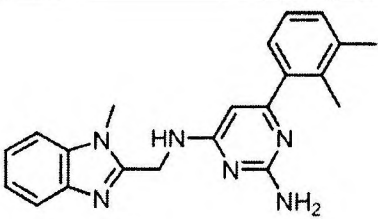
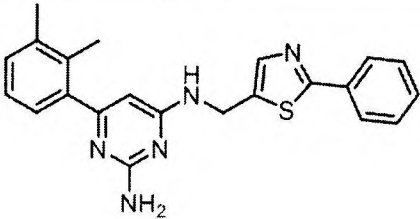
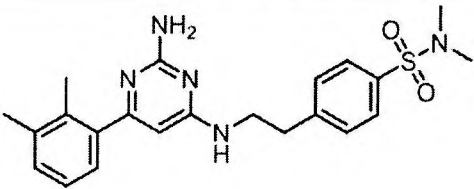
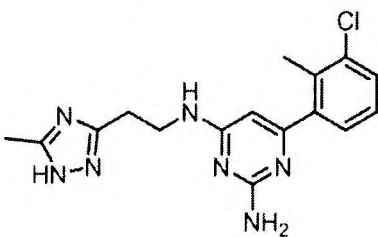
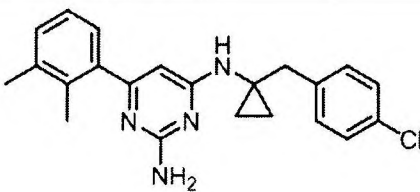
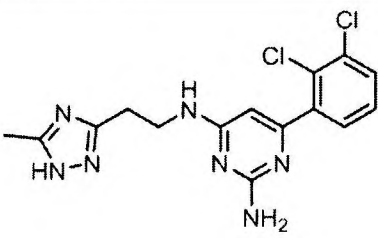
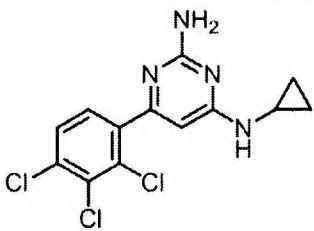
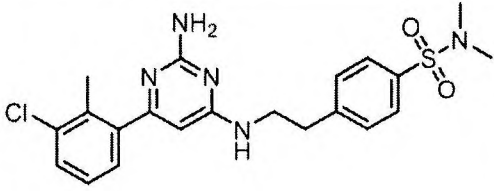
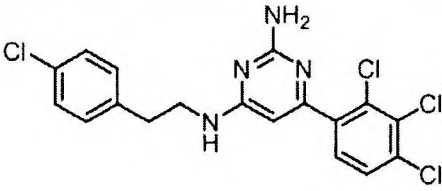


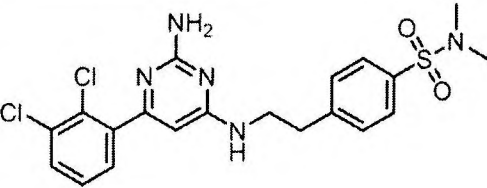
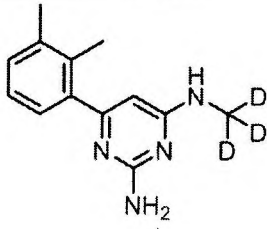
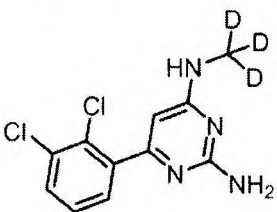
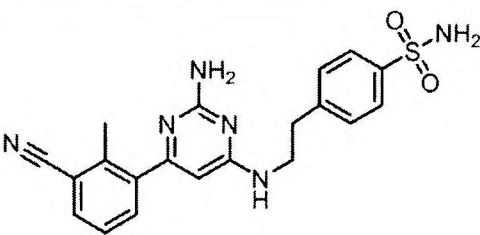
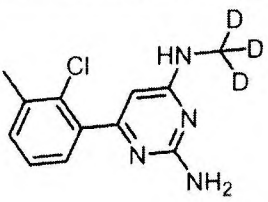
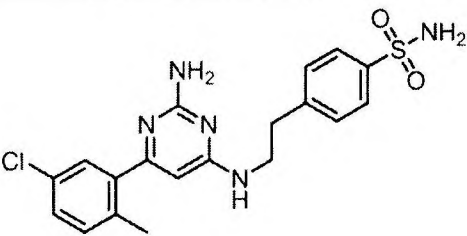
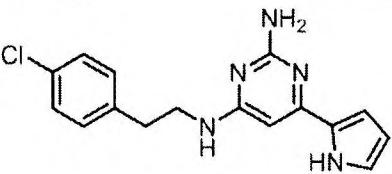
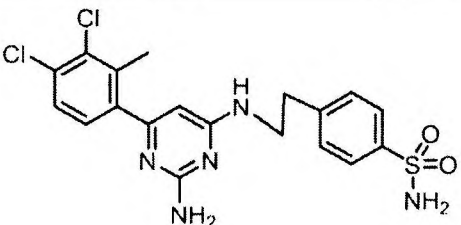
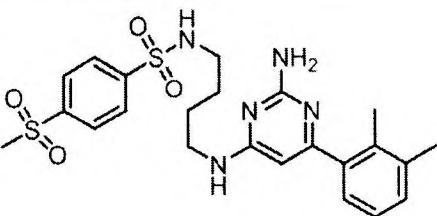
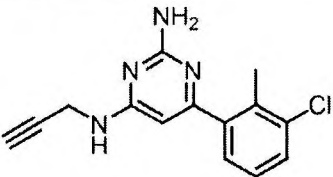
Ví dụ 379

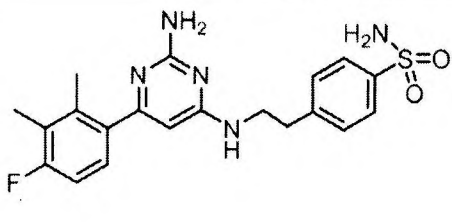
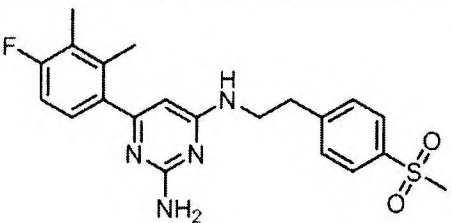
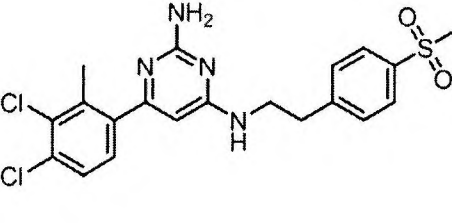
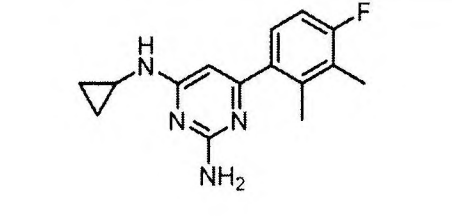
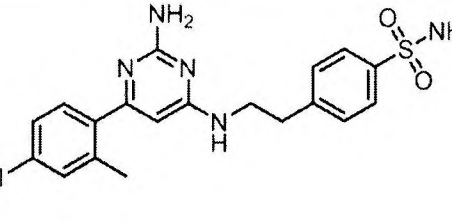
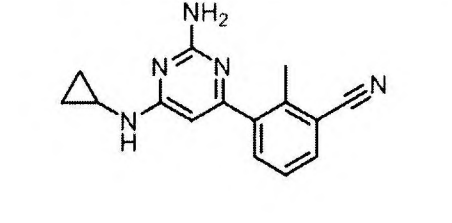
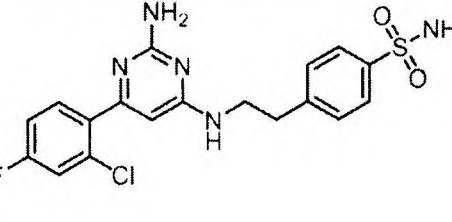
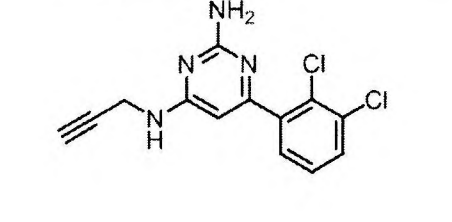
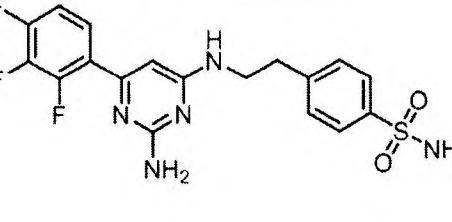
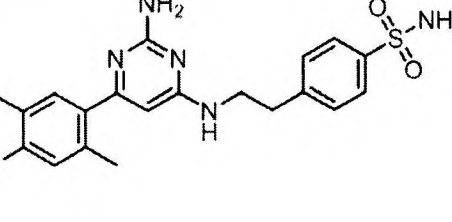
 Ví dụ 375	 Ví dụ 380
 Ví dụ 381	 Ví dụ 386
 Ví dụ 382	 Ví dụ 387
 Ví dụ 383	 Ví dụ 388
 Ví dụ 384	 Ví dụ 389

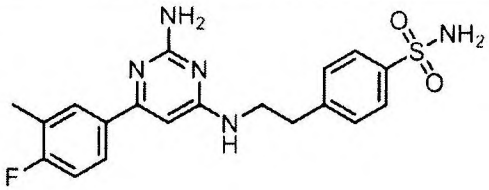
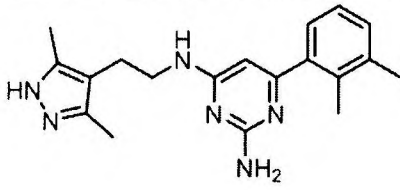
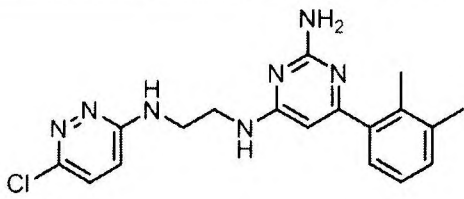
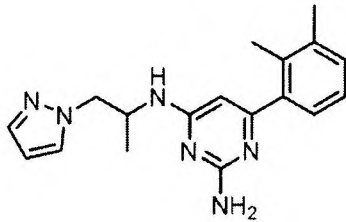
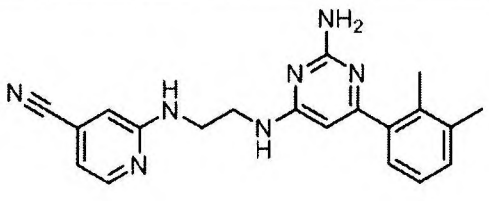
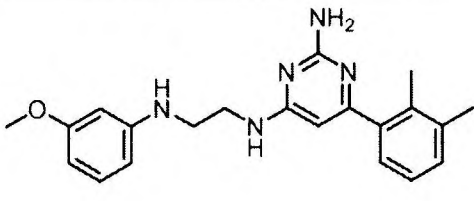
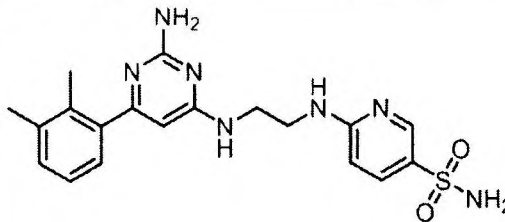
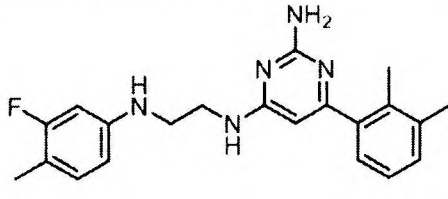
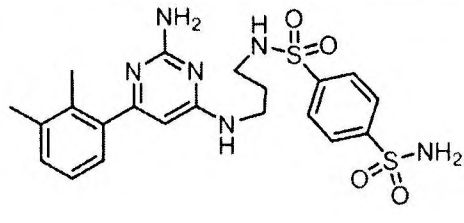
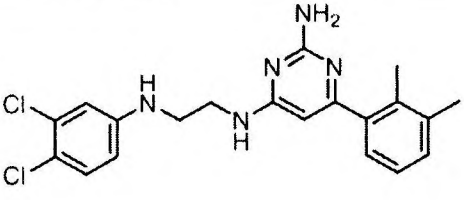
 Ví dụ 385	 Ví dụ 390
 Ví dụ 391	 Ví dụ 396
 Ví dụ 392	 Ví dụ 397
 Ví dụ 393	 Ví dụ 398
 Ví dụ 394	 Ví dụ 399

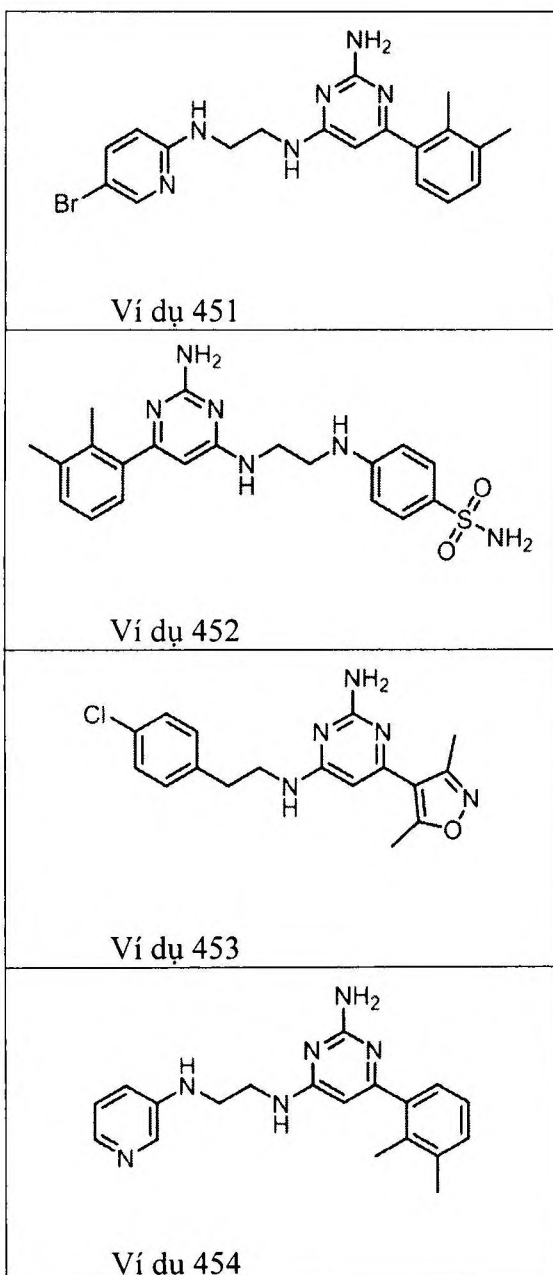
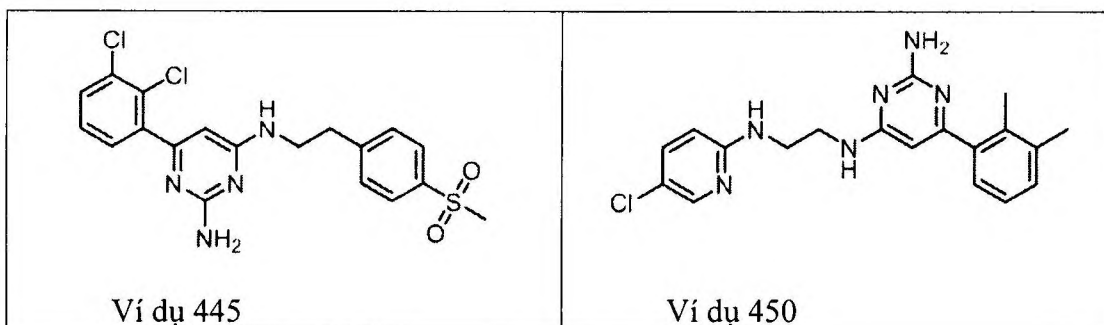
 Ví dụ 395	 Ví dụ 400
 Ví dụ 401	 Ví dụ 406
 Ví dụ 402	 Ví dụ 407
 Ví dụ 403	 Ví dụ 408
 Ví dụ 404	 Ví dụ 409

 Ví dụ 405	 Ví dụ 410
 Ví dụ 411	 Ví dụ 416
 Ví dụ 412	 Ví dụ 417
 Ví dụ 413	 Ví dụ 418
 Ví dụ 414	 Ví dụ 419

 Ví dụ 415	 Ví dụ 420
 Ví dụ 421	 Ví dụ 426
 Ví dụ 422	 Ví dụ 427
 Ví dụ 423	 Ví dụ 428
 Ví dụ 424	 Ví dụ 429

 Ví dụ 425	 Ví dụ 430
 Ví dụ 431	 Ví dụ 436
 Ví dụ 432	 Ví dụ 437
 Ví dụ 433	 Ví dụ 438
 Ví dụ 434	 Ví dụ 439

 Ví dụ 435	 Ví dụ 440
 Ví dụ 441	 Ví dụ 446
 Ví dụ 442	 Ví dụ 447
 Ví dụ 443	 Ví dụ 448
 Ví dụ 444	 Ví dụ 449



Ví dụ sinh học

Ví dụ sinh học 1

Thử nghiệm enzym MTH1 và IC₅₀ xác định giá trị

MTH1 xúc tác quá trình thủy phân dGTP thành dGMP và PPi. Bằng cách ghép phản ứng với pyrophosphatase được thêm ở lượng dư, PPi được chuyển hóa thành Pi có thể được phát hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng phân tích malachit xanh lục. Vấn đề lại là, đối với việc xác định giá trị IC₅₀, hợp chất cần phân tích được pha loãng trong chất đệm thử nghiệm trong dải pha loãng 1:3 tạo ra 12 nồng độ hợp chất khác nhau cho nồng độ DMSO cuối cùng là 1% trong giếng thử nghiệm. MTH1 pha loãng trong chất đệm thử nghiệm (Tris-axetat 100mM, NaCl 40mM, magie axetat 10mM, DTT 1mM và Tween 20 0,005%) được tăng cường bằng *E.coli* pyrophosphatase (0,8 U/ml) được thêm vào đến nồng độ cuối cùng là 4,8nM. dGTP pha loãng trong chất đệm thử nghiệm được thêm vào đến nồng độ cuối cùng là 100μM. Hỗn hợp phản ứng được ủ có khuấy trong 15 phút ở 22°C. Thêm 25μl chất phản ứng phân tích Malachit xanh lục (Malachit xanh lục 0,095% trong H₂SO₄ 17%, Amoni molipdat 1,5%, Tween 20 0,17%) vào 100μl hỗn hợp phản ứng sau khi ủ có lắc trong 25 phút ở 22°C. Đọc độ hấp thụ của đĩa thử nghiệm ở 630nm sử dụng máy đọc đĩa EnVision Multilabel. Giá trị IC₅₀ được xác định bằng cách làm khớp đường cong đáp ứng liều với điểm dữ liệu sử dụng phân tích hồi quy không tuyến tính và phương trình $Y = \text{Đáy} + (\text{Đỉnh} - \text{Đáy}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{độ dốc HillSlope}))}$, trong đó Y là sự hấp thụ đọc được ở 630nm và X là log[hợp chất].

Sử dụng phương pháp này đạt được các giá trị IC₅₀ đại diện sau.

Ví dụ – 4, 6, 11, 18, 31, 32, 35, 36, 40, 43, 44, 46, 51, 52, 55, 56, 57, 59, 64, 65, 66, 67, 72, 73, 74, 77, 79, 80, 81, 85, 87, 89, 90, 93, 97, 98, 101, 103, 105, 108, 110, 111, 115, 120, 126, 127, 129, 131, 132, 135, 141, 142, 144, 146, 148, 149, 151, 159, 164, 165, 168, 171, 173, 174, 175, 192, 197, 198, 201, 202, 203, 208, 209, 210, 211, 213, 215, 219, 220, 222, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 244, 245, 246, 249, 252, 254, 256, 257, 259, 260, 264, 266, 267, 269, 273, 275, 276, 282, 295, 296, 300, 301, 304, 308, 312, 313, 315, 316, 317, 322, 323, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 336, 343, 346, 348, 349, 350, 351, 359, 361, 363, 367, 374, 376, 379, 381, 386, 389, 391, 397, 402, 403, 404, 405, 406, 408, 409, 411, 415, 416, 418, 419, 420, 422, 424, 426, 428, 429, 430, 432, 434, 436, 439, 443, 444, 445, 447, 451, 453, 454 có IC₅₀ nhỏ hơn 200nM

Ví dụ – 3, 8, 9, 10, 17, 22, 24, 25, 42, 45, 54, 60, 95, 96, 102, 113, 117, 119, 150, 154, 157, 160, 162, 169, 178, 186, 199, 212, 225, 229, 236, 238, 241, 242, 255, 265, 270, 272, 278, 284, 285, 286, 287, 288, 290, 291, 292, 293, 294, 298, 302, 306, 318, 319, 320, 339, 340, 347, 353, 354, 358, 360, 365, 366, 368, 369, 373, 377, 378, 380, 383, 384, 387, 390, 392, 395, 410, 413, 423, 446 có IC₅₀ nằm trong khoảng từ 200nM đến 2μM

Ví dụ – 5, 12, 14, 15, 20, 21, 78, 112, 161, 166, 167, 179, 180, 181, 182, 237, 277, 281, 289, 299, 345, 372, 396, 399 có IC₅₀ nằm trong khoảng từ 2μM đến 10μM

Ví dụ sinh học 2: Sự sống sót tế bào và làm giảm biểu hiện siARN của MTH1

Tế bào được nuôi cấy trong môi trường thích hợp có bổ sung FBS 10% và 10U/ml PeSt. Ở ngày 1, tế bào được gieo ở tỷ lệ hợp dòng xấp xỉ 30% trong đĩa 6 giếng trong môi trường hoàn chỉnh. Ngày sau, hút bỏ môi trường và bổ sung môi trường mới không có chất kháng sinh. Tế bào được chuyển nhiễm với ARN không nhằm đích All-stars (NT RNA, Qiagen) và siARN của MTH1 (5'-CGACGACAGCUACUGGUUU-3') và Interferin (Polyplus) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Ở ngày 5, tế bào được trypsin hóa, đếm và gieo lại để mọc nhanh clonogenic trên đĩa 10 cm ở mật độ 500 tế bào/đĩa hoặc rửa bằng PBS và cạo trong chất đệm dung giải (Hepes 10mM pH 7,1, NaCl 50mM, sucroza 0,3M, EDTA 0,1mM, Triton X100 0,5%, DTT 1mM và proteaza inhib 1x, cocktail (Pierce)) và xử lý bằng thấm tách Western. Các vết (blot) được nhuộm bằng kháng thể kháng MTH1 (đa dòng của thỏ, HPA, KTH, Sweden) và kháng tubulin (đơn dòng của chuột, Sigma Aldrich). Sau khi thêm 7-10 ngày, đĩa tế bào sống sót được cố định/nhuộm bằng xanh metylen 4% trong MeOH và đếm các khuẩn lạc một cách thủ công. Fig.1 thể hiện tác dụng đến sự sống sót sau khi rút hết siARN MTH1 trong các dòng tế bào ung thư và tế bào bình thường ở người khác nhau.

Ví dụ sinh học 3: Thử nghiệm sống sót tế bào

Tế bào được nuôi cấy trong DMEM GlutaMAX™ hoặc môi trường tế bào thích hợp khác và được cấy đĩa trong đĩa nuôi cấy tế bào (100mm x 20mm) (500 tế bào/đĩa)

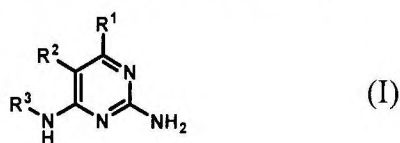
và được ủ trong CO₂ 5% ở 37°C. Sau 5 giờ ủ, tế bào được xử lý bằng hợp chất ở các nồng độ khác nhau và để trong máy ủ trong 7-14 ngày phụ thuộc vào dòng tế bào. Tỷ lệ sống sót Clonogenic được đo bằng cách cố định và nhuộm tế bào bằng xanh metylen (4g/L trong metanol) và số khuẩn lạc được đếm và so sánh với đĩa được xử lý bằng chất dẫn thuốc. Fig.2 thể hiện chất ức chế MTH1 làm giảm tỷ lệ sống sót ở các dòng tế bào ung thư khác nhau, với ít tác dụng hơn trên tế bào bất tử bình thường (VH10 và BJ hTERT).

Ví dụ sinh học 4: Thử nghiệm khả năng sống của tế bào

Gieo hạt tế bào trong đĩa 96 giếng (1500 tế bào/giếng) trong DMEM GlutaMAX™ hoặc môi trường phù hợp khác phụ thuộc vào dòng tế bào và được ủ qua đêm trong CO₂ 5%, 37°C. Sau đó, tế bào được xử lý bằng hợp chất hoặc chất dẫn thuốc và để trong máy ủ trong 3 ngày cho đến khi nhuộm bằng resazurin. Các tế bào được ủ trong resazurin (được pha loãng trong môi trường thích hợp) ở 37°C trong 2 giờ trước khi đo trước khi đo huỳnh quang.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I,

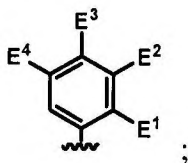


hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R¹ là:

heteroaryl, được chọn từ benzofuran-3-yl, benzothiophen-3-yl, dihydrobenzofuran-7-yl, indol-3-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, isoquinolin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrrol-2-yl và quinolin-5-yl, heteroaryl này được nối với pyrimidin có công thức I qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Y¹, hoặc -C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y²; hoặc

aryl được biểu diễn bởi :



E³ và E⁴ là hydro; và

E¹ là -F và E² là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E¹ là -Cl và E² là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E¹ là -CH₃ và E² là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, hoặc -CN;

R² là hydro,

R³ là -C₂₋₆alkyl được thế bằng Z¹;

mỗi Y¹ độc lập là halogen, -CN, -C(O)R^a, -C(O)N(R^b)R^c, -C(O)OR^d, -N(R^e)R^f, -N(R^g)C(O)R^h, -N(Rⁱ)C(O)OR^j, -N(R^k)C(O)N(R^l)R^m, -NO₂, -N(Rⁿ)S(O)₂R^o, -OR^p, -OC(O)R^q, -OS(O)₂R^r, -S(O)_mR^s, -S(O)₂N(R^t)R^u, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W², aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W³ hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W³;

mỗi $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^k, R^l, R^m, R^n, R^p, R^q, R^s, R^t$ và R^u độc lập là hydro, - C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^b và R^c , R^c và R^f , R^l và R^m và/hoặc R^l và R^u được liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , và =O;

mỗi R^f, R^j, R^o, R^r và R^{px} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

mỗi Y^2 độc lập là halogen, -CN, -C(O) R^{bl} , -C(O) $N(R^{cl})R^{dl}$, -C(O) OR^{el} , -N(R^{fl}) R^{gl} , -N(R^{hl})C(O) R^{il} , -N(R^{jl})C(O) OR^{kl} , -N(R^{ll})C(O) $N(R^{ml})R^{nl}$, -N(R^{ol})S(O) $_2R^{pl}$, -OR ql , -OC(O) R^{rl} , -OS(O) $_2R^{sl}$, -S(O) $_mR^{tl}$, -S(O) $_2N(R^{ul})R^{vl}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 ,

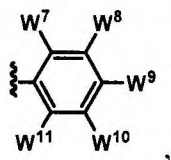
mỗi $R^{bl}, R^{cl}, R^{dl}, R^{el}, R^{fl}, R^{hl}, R^{il}, R^{jl}, R^{ll}, R^{ml}, R^{nl}, R^{ol}, R^{ql}, R^{rl}, R^{tl}, R^{ul}$ và R^{vl} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^{c1} và R^{d1} , R^{f1} và R^{g1} , R^{m1} và R^{n1} và/hoặc R^{u1} và R^{v1} được liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi 3 đến 8 cạnh vòng, vòng này tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , $C_{1-3}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , và $=O$;

mỗi R^{g1} , R^{k1} , R^{p1} và R^{s1} độc lập là $-C_{1-6} alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^1 , heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^2 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^3 ;

Z^1 là $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$, $-N(R^{f2})R^{g2}$, $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$, $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$, $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$, $-OR^{q2}$, $-S(O)_mR^{l2}$, $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$, hoặc

aryl được biểu diễn bởi:



R^{c2} , R^{f2} , R^{h2} , R^{l2} , R^{m2} , R^{o2} , và R^{u2} là hydro; và R^{d2} , R^{g2} , R^{i2} , R^{n2} , R^{p2} , R^{q2} , R^{l2} , và R^{v2} là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ W^6 ;

mỗi W^1 độc lập là halogen, $-CN$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{l3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc $=O$;

mỗi W^2 , W^3 , và W^6 độc lập là halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, -

$N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , heteroaryl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc $=O$;

W^7 và W^{11} là hydro;

mỗi W^8 và W^{10} độc lập là hydro, halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 ;

W^9 là halogen, $-R^{a3}$, $-CN$, $-C(O)R^{b3}$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{f3})R^{g3}$, $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$, $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$, $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$, $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$, $-OR^{q3x}$, $-OC(O)R^{r3}$, $-OS(O)_2R^{s3}$, $-S(O)_mR^{t3}$, $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^1 , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 , hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ G^2 ;

mỗi R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{e3} , R^{f3} , R^{h3} , R^{i3} , R^{j3} , R^{l3} , R^{m3} , R^{n3} , R^{o3} , R^{q3} , R^{r3} , R^{t3} , R^{u3} và R^{v3} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ; hoặc

đôi bất kỳ R^{c3} và R^{d3} , R^{f3} và R^{g3} , R^{m3} và R^{n3} và/hoặc R^{u3} và R^{v3} được liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại và vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^2 ;

mỗi R^{g3} , R^{k3} , R^{p3} , và R^{s3} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ;

R^{q3x} là C_{2-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều G^3 ;

mỗi G^1 và G^2 độc lập là halogen, $-R^{a4}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c4})\text{R}^{d4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e4}$, $-\text{N}(\text{R}^{f4})\text{R}^{g4}$, $-\text{N}(\text{R}^{h4})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i4}$, $-\text{N}(\text{R}^{j4})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k4}$, $-\text{N}(\text{R}^{l4})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m4})\text{R}^{n4}$, $-\text{N}(\text{R}^{o4})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p4}$, $-\text{OR}^{q4}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{r4}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{s4}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{t4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u4})\text{R}^{v4}$, hoặc $=\text{O}$;

G^3 là halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{b4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{c4})\text{R}^{d4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{e4}$, $-\text{N}(\text{R}^{f4})\text{R}^{g4}$, $-\text{N}(\text{R}^{h4})\text{C}(\text{O})\text{R}^{i4}$, $-\text{N}(\text{R}^{j4})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{k4}$, $-\text{N}(\text{R}^{l4})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{m4})\text{R}^{n4}$, $-\text{N}(\text{R}^{o4})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p4}$, $-\text{OR}^{q4}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{r4}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{s4}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{t4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{u4})\text{R}^{v4}$, hoặc $=\text{O}$;

mỗi R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{f4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} , R^{q4} , R^{r4} , R^{t4} , R^{u4} và R^{v4} độc lập là hydro hoặc $-\text{C}_{1-6}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-\text{F}$; hoặc

đôi bất kỳ R^{c4} và R^{d4} , R^{f4} và R^{g4} , R^{m4} và R^{n4} và/hoặc R^{u4} và R^{v4} được liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, vòng 3 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, hoặc $=\text{O}$;

mỗi R^{g4} , R^{k4} , R^{p4} và R^{s4} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-\text{F}$; và

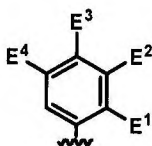
mỗi m độc lập là 0, 1 hoặc 2.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là heteroaryl được chọn từ benzofuran-3-yl, benzothiophen-3-yl, dihydrobenzofuran-7-yl, indol-3-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, isoquinolin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrrol-2-yl và quinolin-5-yl, heteroaryl này được nối với pyrimidin có công thức I qua nguyên tử cacbon của vòng heteroaryl, heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ Y^1 , hoặc $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Y^2 .

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là aryl được biểu diễn bởi:



trong đó :

E^3 và E^4 là hydro; và

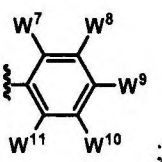
E^1 là -F và E^2 là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -Cl và E^2 là -F, -Cl, -CH₃ hoặc -CF₃; hoặc

E^1 là -CH₃ và E^2 là -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

Z^1 là :



và

(a) W^8 và W^{10} độc lập được chọn từ hydro, -F, -Cl, -CH₃, -CN, -CF₃; và

W^9 được chọn từ -R^{a3}, -CN, -C(O)R^{b3}, -C(O)N(R^{c3})R^{d3}, -C(O)OR^{e3}, -N(R^{f3})R^{g3}, -N(R^{h3})C(O)Rⁱ³, -N(R^{j3})C(O)OR^{k3}, -N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})Rⁿ³, -N(R^{o3})S(O)₂R^{p3}, -OR^{q3x}, -OC(O)R^{r3}, -OS(O)₂R^{s3}, -S(O)_mR^{t3}, -S(O)₂N(R^{u3})R^{v3}, heteroxycloalkyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G¹, aryl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G², hoặc heteroaryl, tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G²; hoặc

(b) W^9 và W^{10} độc lập được chọn từ hydro, -F, -Cl, -CH₃, -CN, -CF₃; và W^8 được chọn từ -R^{a3}, -CN, -C(O)R^{b3}, -C(O)N(R^{c3})R^{d3}, -C(O)OR^{e3}, -N(R^{f3})R^{g3}, -N(R^{h3})C(O)Rⁱ³, -N(R^{j3})C(O)OR^{k3}, -N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})Rⁿ³, -N(R^{o3})S(O)₂R^{p3}, -OR^{q3x}, -OC(O)R^{r3}, -OS(O)₂R^{s3}, -S(O)_mR^{t3}, -S(O)₂N(R^{u3})R^{v3}, heteroxycloalkyl, tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G¹, aryl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G², hoặc heteroaryl, tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ G².

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

W⁸ và W¹⁰ là hydro và W⁹ là -F, -Cl, -CH₃, xyclopropyl, -CF₃, -CN, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)OC(CH₃)₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S(O)₂-4-morpholiny, 4-metylpiperazin-1-yl, 4-metylpiperidin-1-ylmetyl và 1,2,3-thiadiazol-4-yl.

6. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ:

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-(2-phenyletyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metoxypheyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin;
 4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-(2-phenylpropyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-(3-phenylpropyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-(2-phenoxyetyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(phenylamino)etyl]pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(2-clo-3-metylphenyl)-4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin;
 4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(1H-indol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(3-clo-2-metylphenyl)-4-N-[(1R)-1-phenyletyl]pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(3-clo-2-metylphenyl)-4-N-(2-phenylpropan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin;
 4-N-[2-(2-clophenoxy)etyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(pyridin-3-yloxy)propyl]pyrimidin-2,4-diamin;
 4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(quinolin-5-yl)pyrimidin-2,4-diamin;
 4-N-[2-(4-clophenyl)xyclopropyl]-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 3-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)phenol;
 4-N-{[1-(4-clophenyl)xyclopropyl]metyl}-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 4-(2-{[2-amino-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit;
 4-(2-{[2-amino-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit;
 4-(2-{[2-amino-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)phenol;
 4-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit;

6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin;
 4-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzonitril,
 4-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etoxy)benzonitril,
 4-N-[2-(3-clophenyl)etyl]-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 4-N-[2-(4-clophenyl)propyl]-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-[2-(4-flophenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin;
 4-N-[2-(benzensulfonyl)etyl]-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-4-clobenzen-1-sulfonamit;
 3-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-1-(4-clophenyl)ure;
 N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-sulfonamit;
 3-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-1-(2,6-diclopyridin-4-yl)ure;
 3-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-1-(3,4-diflophenyl)ure;
 N-[3-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propoxy)phenyl]axetamit;
 N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-3-bromobenzamit;
 N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)benzamit;
 N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-3-xyanobenzen-1-sulfonamit;
 N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)-4-metansulfonylbenzen-1-sulfonamit;
 N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)benzensulfonamit;
 N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimetylpropyl)-3-flobenzen-1-sulfonamit;
 N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimetylpropyl)-4-(morpholin-4-sulfonyl)benzen-1-sulfonamit;

N-(3-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}propyl)-3-flobenzen-1-sulfonamit;
 N-{4-[(3-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}propyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit;
 N-(2-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}etyl)-3-flobenzen-1-sulfonamit;
 N-(2-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}etyl)-4-metoxybenzen-1-sulfonamit;
 N-(3-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}propyl)-4,5-diclothiophen-2-sulfonamit;
 N-(3-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}propyl)-5-clo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonamit;
 N-(3-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}propyl)-1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-sulfonamit;
 N-(2-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}etyl)-5-clo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonamit;
 4-N-{2-[(1,3-benzoxazol-2-yl)amino]etyl}-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 6-(2,3-dimethylphenyl)-4-N-(4-phenylbutan-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin;
 6-[(2-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}etyl)amino]pyridin-3-carbonitril,
 4-N-{2-[(3-brom-1,2,4-thiadiazol-5-yl)amino]etyl}-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;
 N-(2-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}etyl)-4-metansulfonylbenzen-1-sulfonamit;
 N-(3-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}propyl)-3-metansulfonylbenzen-1-sulfonamit;
 N-(3-{{2-amino-6-(2,3-dimethylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}propyl)-2-metansulfonylbenzen-1-sulfonamit;
 4-(2-{{2-amino-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl}amino}etyl)-N,N-dimetylbenzen-1-sulfonamit;

4-(2-{[2-amino-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)-N,N-dimetylbenzen-1-sulfonamit;

4-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)-N,N-dimetylbenzen-1-sulfonamit;

4-N-{1-[(4-clophenyl)metyl]xyclopropyl}-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;

4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(1H-pyrol-2-yl)pyrimidin-2,4-diamin;

N-(4-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}butyl)-4-metansulfonylbenzen-1-sulfonamit;

4-(2-{[2-amino-6-(3-xyano-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit;

4-N-{2-[(6-clopyridazin-3-yl)amino]etyl}-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;

2-[(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)amino]pyridin-4-carbonitril,

6-[(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)amino]pyridin-3-sulfonamit;

1-N-(3-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}propyl)benzen-1,4-disulfonamit;

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin;

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-{2-[(3-metoxypheyl)amino]etyl}pyrimidin-2,4-diamin;

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-{2-[(3-flo-4-metylphenyl)amino]etyl}pyrimidin-2,4-diamin;

4-N-{2-[(3,4-diclophenyl)amino]etyl}-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;

4-N-{2-[(5-clopyridin-2-yl)amino]etyl}-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;

4-N-{2-[(5-bromopyridin-2-yl)amino]etyl}-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-2,4-diamin;

4-[(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)amino]benzen-1-sulfonamit; và

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-{2-[(pyridin-3-yl)amino]etyl}pyrimidin-2,4-diamin;

hoặc muối được dụng của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ:

4-N-[2-(4-clophenyl)etyl]-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-2,4-diamin;

4-(2-{[2-amino-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit;

4-(2-{[2-amino-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit;

4-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)benzen-1-sulfonamit;

6-(2,3-dimetylphenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin;

4-(2-{[2-amino-6-(3-clo-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)-N,N-dimetylbenzen-1-sulfonamit;

4-(2-{[2-amino-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)-N,N-dimetylbenzen-1-sulfonamit;

4-(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)-N,N-dimetylbenzen-1-sulfonamit;

6-[(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)amino]pyridin-3-sulfonamit;

6-(2,3-diclophenyl)-4-N-[2-(4-metansulfonylphenyl)etyl]pyrimidin-2,4-diamin; và

4-[(2-{[2-amino-6-(2,3-dimetylphenyl)pyrimidin-4-yl]amino}etyl)amino]benzen-1-sulfonamit,

hoặc muối được dụng của chúng.

8. Được phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong hỗn hợp với chất bổ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

9. Được phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó.

10. Sản phẩm kết hợp chứa:

(A) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó; và

(B) một hoặc nhiều chất trị liệu khác hữu dụng để điều trị bệnh,

trong đó bệnh được chọn từ bệnh ung thư mô mềm: sacôm (ung thư mạch máu, ung thư xơ, sacôm cơ vân, sacôm mỡ), u niêm, u cơ vân, u mỡ, u xơ và u quái; ung thư/bệnh phổi: ung thư biểu mô cuống phổi (tế bào vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, ung thư tuyến), ung thư biểu mô phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, sacôm, u lympho, u mô thừa thuộc sụn, u trung biểu mô; ung thư/bệnh dạ dày-ruột: thực quản (tế bào vảy ung thư biểu bì, ung thư tuyến, sacôm cơ trơn, u lympho), dạ dày (ung thư biểu bì, u lympho, sacôm cơ trơn), tuyến tụy (ung thư tuyến ống, u đảo tụy, u tụy glucagon, ung thư dạ dày, khối u tế bào ưa bạc, vipoma), ruột non (ung thư tuyến, u lympho, khối u tế bào ưa bạc, sacôm Kaposi, u mềm cơ trơn, u mạch, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột già (ung thư tuyến, u tuyến tiểu quản, u tuyến có lông, u mô thừa, u mềm cơ trơn); ung thư/bệnh đường sinh dục: thận (ung thư tuyến, khối u Wilm [chứng nhiễm canxi thận], u lympho, bệnh bạch cầu), bàng quang và niệu đạo (tế bào vảy ung thư biểu bì, ung thư biểu bì tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến), tuyến tiền liệt (ung thư tuyến, sacôm), tinh hoàn (u tinh, u quái, ung thư biểu bì phôi thai, u quái ác tính, ung thư dạ con, sacôm, ung thư biểu mô tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, đa u tuyến, u mỡ); ung thư/bệnh gan: ung thư gan (ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư đường mật, ung thư nguyên bào gan, ung thư mạch máu, u tuyến tế bào gan, u mạch; ung thư/bệnh xương: ung thư xương (ung thư xương tạo xương), ung thư xơ, ung thư tế bào mô xơ ác tính, ung thư sụn ác tính, sacôm Ewing, u lympho ác tính (sacôm tế bào lưới), bệnh đa u tủy xương, u nguyên spong tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (lỗi xương sụn), bấu sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ nhầy sụn, u xương dạng xương và u tế bào khổng lồ; ung thư/bệnh hệ thần kinh: sọ (u xương, u mạch, u hạt, u vàng, bệnh viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm màng não, chứng tăng sinh thần kinh đệm), não (u bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não thất, u mầm [u tuyến tủy], nhiều dạng u nguyên bào đệm, u thần kinh đệm ít nhánh, u bao sợi thần kinh, u nguyên bào võng mạc, khối u bẩm sinh), u xơ thần kinh tủy sống, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm); ung thư/bệnh phụ khoa: dạ con (ung thư biểu mô áo niêm mạc tử cung), cổ tử cung (ung thư biểu mô cổ tử cung, loạn sản cổ tử cung tiền u), buồng trứng (ung thư biểu mô buồng trứng [ung thư nang tuyến thanh dịch, ung thư tuyến biểu mô màng nhầy, ung thư biểu bì không phân loại], u tế bào màng-hạt, u tế bào Sertoli- Leydig, u nghịch mầm, u quái ác tính), âm hộ (tế bào vảy ung thư biểu bì, ung thư trong biểu mô, ung thư tuyến, ung

thư xơ, u melanin), âm đạo (ung thư biểu mô tế bào sáng, tế bào vảy ung thư biểu bì, sacôm dạng chùm (sacôm phôi cơ vân], (ung thư biểu bì) ống dẫn trứng; ung thư/bệnh huyết học: tủy xương và máu (bệnh bạch cầu dạng tủy [cấp tính và mạn tính], bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh tăng sinh tủy xương, bệnh đa u tủy xương, hội chứng loạn sinh tủy), bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin [u lympho ác tính]; ung thư/bệnh về da: u melanin ác tính, ung thư biểu bì tế bào đáy, ung thư biểu bì tế bào vảy, sacôm Kaposi, novu loạn sản (nốt ruồi không điển hình), u mỡ, u mạch, u da lành tính, sẹo lồi; ung thư/bệnh tuyến thượng thận, u nguyên bào thần kinh, u xơ thần kinh, ung thư đầu và cổ, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản, ung thư ruột kết, ung thư não, ung thư buồng trứng, ung thư tinh hoàn, và bệnh bạch cầu, trong đó mỗi một trong số các thành phần (A) và (B) được tạo chế phẩm trong hỗn hợp với chất hỗ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

11. Sản phẩm kết hợp theo điểm 10, trong đó thành phần (B) được chọn từ nhóm gồm chất chống vi khuẩn, phức chất kết hợp platin, chất alkyl hóa, chất kháng sinh, chất ức chế topoisomeraza II, chất chống chuyển hóa, chất ức chế topoisomeraza I, các hormon và chất tương tự hormon, chất ức chế con đường dẫn truyền tín hiệu; chất ức chế kinaza; chất ức chế sự tạo mạch; chất trị liệu miễn dịch; chất tiền gây chết theo chương trình; và chất ức chế dẫn truyền tín hiệu chu trình tế bào.

Fig.1

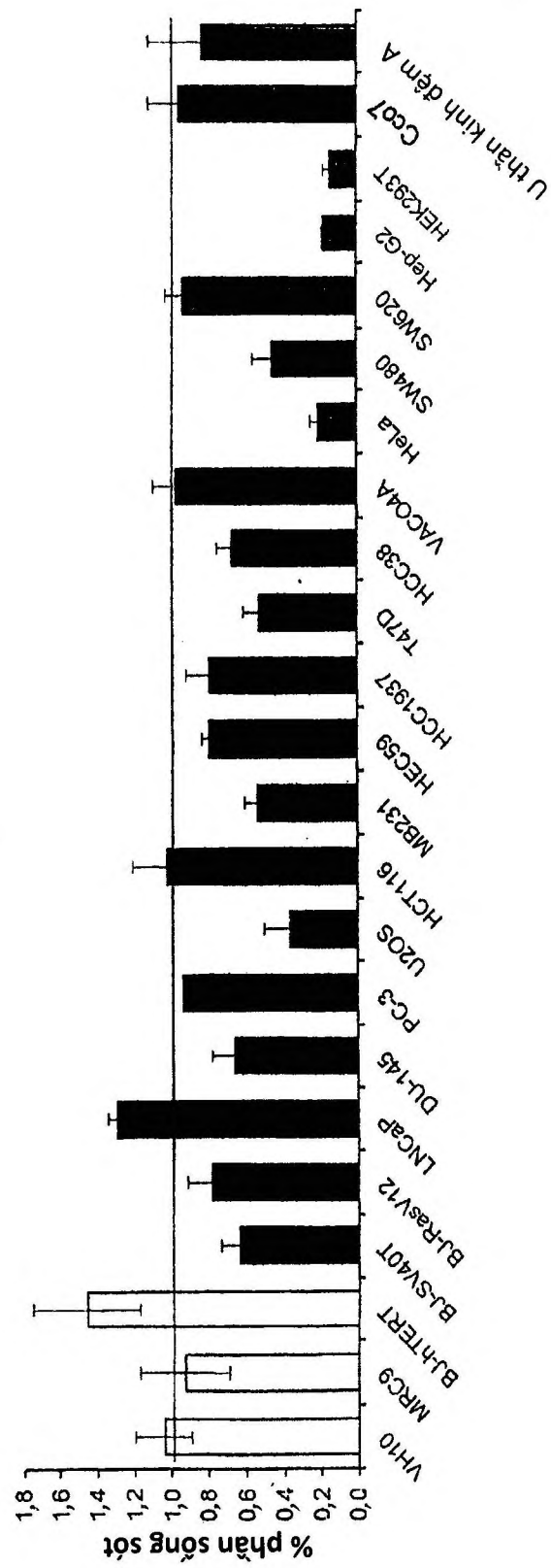


Fig. 2

