



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

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

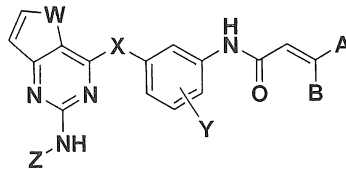
(11) 
1-0022454

(51)⁷ C07D 495/04, 409/12, A61K 31/4365, (13) B
A61P 35/00

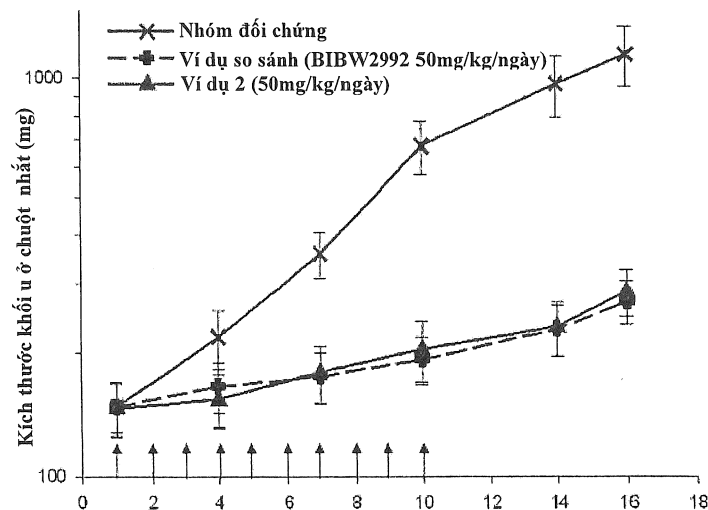
- (21) 1-2013-00224 (22) 20.06.2011
(86) PCT/KR2011/004482 20.06.2011 (87) WO2011/162515 29.12.2011
(30) 10-2010-0059686 23.06.2010 KR
(45) 25.12.2019 381 (43) 25.04.2013 301
(73) HANMI SCIENCE CO., LTD. (KR)
550, Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813,
Republic of Korea
(72) CHA, Mi Young (KR), KANG, Seok Jong (KR), KIM, Mi Ra (KR), LEE, Ju Yeon
(KR), JEON, Ji Young (KR), JO, Myoung Gi (KR), KWAK, Eun Joo (KR), LEE,
Kwang Ok (KR), HA, Tae Hee (KR), SUH, Kwee Hyun (KR), KIM, Maeng Sup
(KR)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDIN NGỪNG TỤ ĐỂ ỨC CHẾ HOẠT TÍNH CỦA TYROSIN
KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin ngưng tụ có hoạt tính ức chế tyrosin
kinaza, và dược phẩm chứa chúng làm hoạt chất để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh
ung thư, khối u, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc các bệnh qua trung gian miễn
dịch.



(I)



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin ngưng tụ có hoạt tính ức chế tyrosin kinaza, và dược phẩm chứa chúng làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong tế bào có rất nhiều con đường truyền tín hiệu được liên kết về mặt chức năng với nhau để kiểm soát quá trình tăng sinh, quá trình sinh trưởng, quá trình di căn và quá trình chết của các tế bào (William G. Kaelin Jr., Nature Reviews Cancer 5, 689, 2005). Khi hệ kiểm soát nội tế bào bị phá vỡ bởi các yếu tố di truyền và môi trường thì sẽ gây ra việc khuếch đại hoặc phá huỷ con đường truyền tín hiệu một cách bất thường dẫn đến phát sinh tế bào khối u (Douglas Hanahan và Robert A. Weinberg, Cell 100, 57, 2000).

Protein tyrosin kinaza đóng vai trò quan trọng trong quá trình điều hòa tế bào như vậy (Irena Melnikova và James Golden, Nature Reviews Drug Discovery 3, 993, 2004), và sự biểu hiện bất thường hoặc đột biến của chúng được quan sát thấy ở các tế bào ung thư hoặc bệnh tự miễn. Protein tyrosin kinaza là enzym xúc tác quá trình vận chuyển các nhóm phosphat từ ATP đến tyrosin được định vị trên cơ chất protein. Nhiều protein thụ thể yếu tố sinh trưởng hoạt động như các tyrosin kinaza để truyền tín hiệu tế bào. Thông thường, sự tương tác giữa các yếu tố sinh trưởng và các thụ thể của chúng kiểm soát quá trình sinh trưởng của tế bào, nhưng quá trình truyền tín hiệu bất thường do đột biến hoặc sự biểu hiện quá mức của thụ thể bất kỳ trong số các thụ thể này sẽ gây ra các bệnh ung thư hoặc bệnh tự miễn khác nhau như bệnh viêm khớp dạng thấp.

Liên quan đến vai trò của các tyrosin kinaza này, các yếu tố sinh trưởng khác nhau và thụ thể của chúng đã được nghiên cứu, và trong số đó thì tyrosin kinaza yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGF) và tyrosin kinaza thụ thể EGF (EGFR) đã được nghiên cứu sâu rộng (Nancy E. Hynes và Heidi A. Lane, Nature Reviews Cancer 5, 341, 2005). Tyrosin kinaza EGFR bao gồm thụ thể và tyrosin kinaza, và phân phối các tín hiệu

ngoại bào đến nhân tế bào thông qua màng tế bào. Các tyrosin kinaza EGFR khác nhau được phân loại thành 4 phân nhóm dựa theo sự khác nhau về cấu trúc của chúng, tức là, EGFR (Erb-B1), Erb-B2, Erb-B3 và Erb-B4, và đã biết rằng EGFR hoạt hóa đột biến, như đột biến điểm L858R ở exon 21 và các khuyết đoạn trong khung ở exon 19 của miền tyrosin kinaza EGFR, là nguyên nhân quan trọng gây ra bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Trước tiên, Gefitinib (AstraZeneca) được phát triển làm phân tử nhỏ để ức chế tyrosin kinaza EGFR, phân tử nhỏ này ức chế một cách có chọn lọc và thuận nghịch EGFR (Erb-B1). Erlotinib (Roche) cũng có đặc tính tương tự. Các thuốc hướng đích EGFR này hiệu nghiệm đối với bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) và mang lại sự thuận lợi trong điều trị cho bệnh nhân mắc đột biến hoạt hóa EGFR.

Tuy nhiên, đã có báo cáo rằng sự phát triển tính kháng làm giảm hoạt tính của thuốc cụ thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị hướng đích EGFR. Cũng đã có báo cáo rằng khoảng một nửa bệnh nhân được dùng Gefitinib hoặc Erlotinib có tính kháng thuốc do tạo ra đột biến EGFR T790M thứ cấp (William Pao et al., *Public Library of Science Medicine*, 2(3), 225, 2005, *Cancer Res*, 67(24), 11924, 2007). Ngoài ra, hiện đã phát hiện ra rằng chất ức chế không thuận nghịch hướng đích đối với EGFR có lợi hơn trong việc đảm bảo hiệu quả tốt và khắc phục việc phát triển tính kháng so với chất ức chế thuận nghịch thông thường như Gefitinib và Erlotinib (Danan Li et al., *Cancel Cell* 12, 81, 2007; và Anja Michalczyk et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16, 3482, 2008). Do đó, chất ức chế không thuận nghịch như BIBW-2992 (Afatinib, Boeringer Ingelheim) (C H Mom et al., *British Journal of Cancer* 98, 80, 2007), PF00299804 (Dacomitinib, Pfizer) (Engelman JA, et al., *Cancer Res*. 67, 11924, 2007), và AV-412 (AVEO Pharmaceuticals) (Tsuyoshi Suzuki et al., *Cancer Sci*. 98(12), 1977, 2007) đã được phát triển và hiện đang trong giai đoạn lâm sàng. Đã biết rằng các hợp chất này tạo ra liên kết cộng hoá trị với Xystein773 (Cys773) nằm ở miền ATP của EGFR, nhờ đó phong bế không thuận nghịch quá trình tự phosphoryl hoá của EGFR và do đó ức chế một cách hiệu quả quá trình truyền tín hiệu của các tế bào ung thư (David W. Fry et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 12022, 1998), và có hoạt tính ức chế cao hơn so với chất ức chế thuận nghịch có bán trên thị trường dưới dạng chất ức chế kép EGFR/HER-2, hoặc chất ức chế pan-HER

về hoạt tính in vitro và mô hình carcinom in vivo khác nhau (Jeff B. Smaill et al., J. Med. Chem. 42, 1803, 1999). Tuy nhiên, các hợp chất này có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng như chứng phát ban da, bệnh tiêu chảy và giảm cân do hoạt tính cao với EGFR WT (kiểu dại) có trong các tế bào bình thường, khi chúng được dùng với liều đủ để khắc phục tính kháng gây ra bởi đột biến EGFR T790M, và điều này làm cho ứng dụng lâm sàng của chúng bị hạn chế, (Martin L. Sos, et al., Cancer Res. 70, 868, 2010).

Thử nghiệm lâm sàng trên các chất ức chế không thuận nghịch trong bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ cho thấy rằng, các hợp chất này đã có hoạt tính cải thiện nhưng tác dụng điều trị vẫn kém so với chất ức chế thuận nghịch thông thường về mặt phát triển tính kháng của bệnh nhân ung thư. Do đó, vẫn cần tiếp tục phát triển thuốc mới có hiệu quả đối với các bệnh ung thư kháng thuốc và không có các tác dụng phụ bất lợi.

Trong khi đó, có rất nhiều bằng chứng cho thấy các tế bào B (các tế bào lympho B) và các tế bào T (các tế bào lympho T) đóng vai trò quan trọng trong việc làm phát sinh bệnh viêm, bệnh tự miễn và/hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch.

Ví dụ, việc tạo tín hiệu bất thường có thể gây ra sự tăng sinh và biệt hóa tế bào B khác thường, dẫn đến việc tạo ra tất cả các loại u bạch huyết bao gồm bệnh bạch cầu lympho cấp tính hoặc mạn tính khác nhau và có thể tạo thành các tự kháng thể dẫn đến nhiều bệnh viêm, bệnh tự miễn và/hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch.

Tyrosin kinaza Bruton (BTK) là thành viên của họ TEC của tyrosin kinaza, và đóng vai trò quan trọng trong quá trình hoạt hóa tế bào B và quá trình truyền tín hiệu. BTK đóng vai trò cần thiết trong con đường truyền tín hiệu ở tế bào B, con đường này liên kết các kích thích thụ thể tế bào B (BCR) trên bề mặt của các tế bào B với đáp ứng trong các tế bào phía sau. Ngoài ra, đã biết BTK là tác nhân điều hòa quan trọng cho sự phát triển của tế bào B và quá trình hoạt hóa và sự tồn tại của tế bào B trưởng thành (Khan et al., Immunity 3, 283, 1995; Ellmeier et al., J. Exp. Med. 192, 1611, 2000; Kurosaki, Current Opinion in Immunology 12, 276, 2000; Schaeffer và Schwartzberg, Current Opinion in Immunology 12, 282, 2000). Do vậy, việc ức chế BTK có thể là phương pháp điều trị để phong bế các quá trình của bệnh qua trung gian tế bào B.

Ví dụ, đã biết rằng chuột thiếu hụt BTK có tính kháng với bệnh khớp gây ra bởi collagen và đã chứng minh được chất ức chế BTK có hiệu lực phụ thuộc liều lượng ở mô hình chuột nhất mắc bệnh khớp (Jansson và Holmdahl, Clin. Exp. Immunol. 94, 459, 1993; Pan et al., Chem. Med Chem. 2, 58, 2007). Do vậy, các chất ức chế BTK hiệu quả có thể có ích trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

Ngoài ra, BTK cũng được biểu hiện ở các tế bào khác với tế bào B và có thể liên quan đến các quá trình bệnh, như các dưỡng bào có nguồn gốc từ tủy xương. Người ta cho rằng quá trình mất hạt do kháng nguyên, bị ức chế trong dưỡng bào có nguồn gốc từ tủy xương thiếu hụt BTK (Iwaki et al., J. Biol. Chem. 280, 40261, 2005). Điều này cho thấy BTK có thể được sử dụng để điều trị bệnh lý do đáp ứng của dưỡng bào như dị ứng và bệnh hen.

Ngoài ra, các bạch cầu mono mà không có hoạt tính BTK, có quá trình sản xuất TNF- α giảm sau khi kích thích (Horwood et al. J Exp Med. 197, 1603, 2003). Vì vậy, bệnh viêm qua trung gian TNF- α có thể được điều biến bằng chất ức chế BTK.

Hơn nữa, có báo cáo rằng BTK đóng vai trò như là chất điều hòa trong quá trình chết theo chương trình (Islam và Smith, Immunol. Rev. 178, 49, 2000). Do vậy, chất ức chế BTK có thể hữu ích để điều trị một số u bạch huyết tế bào B và bệnh bạch cầu (Feldhahn et al., J. Exp. Med. 201, 1837, 2005).

Trong khi đó, các tế bào T đóng vai trò trong việc truyền tín hiệu được phân phối qua thụ thể tế bào T (TCR) trên bề mặt tế bào từ các tế bào trình diện kháng nguyên tới yếu tố tác động phía sau bằng cách hoạt hóa các kinaza gian bào khác nhau như janus kinaza. Tại thời điểm này, các tế bào T tiết các interleukin (IL) hoặc interferon- α khác nhau để hoạt hóa các bạch cầu khác nhau cũng như các tế bào B. Protein kinaza có liên quan đến quá trình truyền tín hiệu ở các tế bào T là Janus kinaza (JAK) như JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2, kinaza tế bào T gây cảm ứng IL-2 (ITK), và họ TEC của kinaza như kinaza tế bào lympho nghỉ (RLK).

Janus kinaza liên quan đến JAK3 đã được nghiên cứu sâu rộng với vai trò là đích cho các bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Trong số đó, không giống như JAK2 có liên quan đến sự tạo máu và tính nội cân bằng hồng cầu hoặc JAK1 được biểu hiện trong các mô khác nhau, JAK3 được biểu hiện trong tế bào lympho và đóng vai trò rất quan

trọng trong quá trình truyền tín hiệu qua các xytokin khác nhau, bao gồm, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 và IL-15 (Flanagan et al, Journal of medicinal Chemistry, 53, 8468, 2010). Theo các nghiên cứu trên động vật, JAK3 đóng vai trò trong quá trình trưởng thành của các tế bào B và các tế bào T cũng như trong việc duy trì chức năng của tế bào T.

Vì vậy, các chất ức chế JAK3 có thể có ích trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh viêm da cơ địa, bệnh luput, bệnh đa xơ cứng, bệnh đái tháo đường typ I và các biến chứng từ bệnh đái đường, bệnh ung thư, bệnh hen, rối loạn tuyến giáp do tự miễn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh Alzheimer, bệnh bạch cầu, và các dấu hiệu khác trong đó cần quá trình ức chế miễn dịch, như cấy ghép cơ quan hoặc ghép khác loại (Pesu M, Laurence A, Kishore N, et al., Immunol Rev 223, 132, 2008.; Kawahara A, Minami Y, Miyazaki T, et al., Proc Natl Acad Sci USA 92, 8724, 1995; Nosaka T, van Deursen JMA, Tripp RA, et al., Science 270, 800, 1995; Papageorgiou Ac, Wikman LEK., et al., Trends Pharm Sci 25, 558, 2004).

Trong khi đó, họ TEC khác của kinaza cũng đóng một vai trò quan trọng trong quá trình hoạt hóa tế bào T (Pamela L. Schwartzberg, et al., Nature Reviews Immunology 5, 284, 2005). Ví dụ, sự khuyết đoạn của ITK được biểu hiện một cách đặc trưng ở các tế bào T ở chuột nhất đã dẫn đến việc làm giảm quá trình tăng sinh tế bào gây ra bởi sự kích thích qua thụ thể tế bào T và làm giảm quá trình tiết các xytokin khác nhau như IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 và IFN- γ (Schaeffer et al., Science 284, 638, 1999; Fowell et al., Immunity 11, 399, 1999; Schaffer et al., Nature Immunology 2, 1183, 2001).

Ngoài ra, ở chuột nhất thiếu hụt ITK, thấy có sự suy giảm mạnh mẽ các triệu chứng miễn dịch của bệnh hen dị ứng thuyên giảm và bệnh viêm phổi, hiện tượng thâm nhập ưa eozin, và quá trình sản sinh niêm dịch để đáp lại kích thích với ovalbumin dị nguyên (Muller et al., Journal of Immunology 170, 5056, 2003). Điều này cho thấy chất ức chế ITK có thể hữu ích trong điều trị bệnh hen.

Ngoài ra, ITK cũng có liên quan đến bệnh viêm da cơ địa. Đã có báo cáo rằng gen này được biểu hiện cao hơn ở các tế bào T máu ngoại vi từ bệnh nhân mắc bệnh viêm da cơ địa thể nặng, so với bệnh nhân không mắc bệnh hoặc bệnh nhân mắc bệnh viêm da cơ địa thể nhẹ (Matsumoto et al., International archives of Allergy and Immunology 129, 327, 2002).

Trong khi đó, RLK hoạt hóa quá trình tiết IL-2 được sản sinh bởi quá trình truyền tín hiệu của thụ thể tế bào T của tế bào lách. Do vậy, việc ức chế RLK có thể làm giảm các đáp ứng khác nhau của các tế bào T (Schaeffer et al., *Nature Immunology* 2, 1183, 2001; Schaeffer et al., *Science* 284, 638, 1999).

Ngoài ra, tyrosin kinaza tủy xương (BMX) có liên quan đến sự di trú của tế bào biểu mô và tế bào nội mạc (Pan et al., *Mol. Cell. Biol.* 2002, 22, 7512). Vì vậy, chất ức chế BMK có thể được phát triển làm chất chống bệnh ung thư để ức chế sự di căn của các tế bào ung thư và sự tạo mạch.

Như nêu trên, do kinaza thuộc họ TEC như BTK, ITK, RLK, BMX và các dạng khác và Janus kinaza như JAK3 đóng vai trò quan trọng trong quá trình hoạt hóa các tế bào B và/hoặc các tế bào T có liên quan đến việc làm phát sinh bệnh của bệnh viêm, bệnh tự miễn, và các bệnh qua trung gian miễn dịch, nên hợp chất có tính ức chế một cách hiệu quả kinaza có thể được dùng làm tác nhân trị liệu cho các bệnh viêm, bệnh tự miễn, và các bệnh qua trung gian miễn dịch khác nhau.

Hơn nữa, hợp chất có tính ức chế BTK liên quan đến quá trình hoạt hóa tế bào B gây cảm ứng u bạch huyết tế bào B, và BMX có liên quan đến sự di căn của các tế bào ung thư có thể được dùng làm chất chống bệnh ung thư hoặc chất kháng khối u.

Vì vậy, một nhiệm vụ quan trọng là cần phát triển hợp chất có thể ức chế các kinaza trên đây và ức chế một cách có chọn lọc các EGFR khác nhau như đột biến T790M thứ cấp cũng như đột biến điểm L858R ở exon 21 hoặc khuyết đoạn trong khung ở exon 19.

Mặc dù các chất ức chế EGFR không thuận nghịch, tạo thành liên kết cộng hoá trị với Xystein773 (Cys773) nằm ở miền ATP của EGFR, có thể có tác dụng ức chế hoạt tính của họ kinaza TEC như BTK, ITK, RLK và BMX trong đó xystein có mặt ở cùng vị trí như vậy trong trình tự axit amin, cũng như kinaza như JAK3 hoặc BLK (Wooyoung Hur, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 5916, 2008), nhưng vẫn chưa có hợp chất có thể ức chế không thuận nghịch một cách có chọn lọc và một cách hiệu quả EGFR, BTK, JAK3, ITK, RLK, BMX và/hoặc BLK khác nhau.

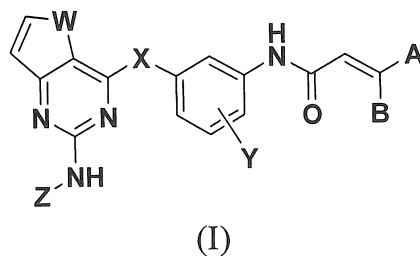
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì vậy, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất pyrimidin ngưng tụ mới ức chế một cách có chọn lọc và hiệu quả bệnh ung thư hoặc khối u gây ra bởi tyrosin kinaza của thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFR) hoặc thể đột biến của nó để giảm tác dụng phụ bất lợi.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất pyrimidin ngưng tụ mới có thể điều trị bệnh ung thư, khối u, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch gây ra bởi các tế bào lympho B, các tế bào lympho T hoặc cả hai hoạt hóa bất thường, bằng cách ức chế tyrosin kinaza phi thụ thể như kinaza thuộc họ TEC (ví dụ BTK, ITK, BMX hoặc RLK) và janus kinaza (ví dụ JAK3).

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, khối u, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch chứa hợp chất pyrimidin ngưng tụ mới này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

W là O hoặc S;

X là O, NH, S, SO hoặc SO₂;

Y là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆alkoxy;

mỗi A và B độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc đi-(C₁₋₆alkyl)aminometyl;

Z là aryl hoặc heteroaryl có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylcarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, đi-(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkoxycarbonyl, amino,

C₁₋₆alkylamino, đi(C₁₋₆alkyl)amino, carbamoyl, C₁₋₆alkylcarbamoyl, đi(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, đi(C₁₋₆alkyl)amino-C₂₋₆alkylcarbamoyl, sulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfamoyl, đi(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, đi-(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkylsulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, đi-(C₁₋₆alkyl)phosphonyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxycarbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfinylC₁₋₆alkyl, đi-(C₁₋₆alkyl)phosphonylC₁₋₆alkyl, hydroxyC₂₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₂₋₆alkoxy, aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylaminoC₁₋₆alkyl, đi(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, đi-(C₁₋₆alkyl)aminoaxetyl, aminoC₂₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylaminoC₂₋₆alkoxy, đi-(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkoxy, hydroxyC₂₋₆alkylamino, C₁₋₆alkoxyC₂₋₆alkylamino, aminoC₂₋₆alkylamino, C₁₋₆alkylaminoC₂₋₆alkylamino, đi(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkylamino, heteroaryl, dị vòng, oxy dị vòng, thio dị vòng, sulfinyl dị vòng, sulfonyl dị vòng, sulfamoyl dị vòng, C₁₋₆alkyl dị vòng, C₁₋₆alkoxy dị vòng, amino dị vòng, C₁₋₆alkylamino dị vòng, aminoC₁₋₆alkyl dị vòng, carbonyl dị vòng, C₁₋₆alkyl carbonyl dị vòng, carbonylC₁₋₆alkyl dị vòng, C₁₋₆alkylthio dị vòng, C₁₋₆alkylsulfinyl dị vòng, C₁₋₆alkylsulfonyl dị vòng, aminocarbonyl dị vòng, C₁₋₆alkylamino carbonyl dị vòng, aminocarbonylC₁₋₆alkyl dị vòng, carboxamido dị vòng, và C₁₋₆alkylcarboxamido dị vòng;

aryl là nhân thơm một vòng hoặc hai vòng C₆₋₁₂;

mỗi heteroaryl độc lập là nhân dị vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 12 cạnh có một hoặc nhiều nguyên tử N, O hoặc S;

mỗi dị vòng độc lập là nhân hetero một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 12 cạnh no hoặc không no một phần có một hoặc nhiều N, O, S, SO hoặc SO₂, trong đó nguyên tử cacbon tạo thành dị vòng tùy ý có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆alkyl, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxycarbonyl, C₁₋₆alkoxy, amino, C₁₋₆alkylamino, đi(C₁₋₆alkyl)amino, đi(C₁₋₆alkyl)amino-C₁₋₆alkyl, đi(C₁₋₆alkyl)aminocarbonyl, dị vòng, C₁₋₆alkyl dị vòng, và heteroaryl, và trong đó, với điều kiện dị vòng này tùy ý bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử nitơ này tùy ý có phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, C₁₋₆alkyl, monohalogenoC₁₋₆alkyl, dihalogenoC₁₋₆alkyl, trihalogenoC₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, hydroxyC₂₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyC₂₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, hydroxy-C₁₋₆alkylcarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, C₁₋₆alkylcarbamoyl, đi-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, sulfamoyl, C₁₋

6alkylsulfamoyl, đi(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, aminoC₂₋₆alkyl, C₁₋₆alkylaminoC₂₋₆alkyl, đi(C₁₋₆alkyl)amino-C₂₋₆alkyl, đi(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkylcacbonyl, dị vòng, oxy dị vòng, thio dị vòng, sulfinyl dị vòng, sulfonyl dị vòng, C₁₋₆alkyl dị vòng, cacbonyl dị vòng, C₁₋₆alkyl cacbonyl dị vòng, C₁₋₆alkylsulfinyl dị vòng, và C₁₋₆alkylsulfonyl dị vòng (trong đó, khi nguyên tử nitơ tạo thành amin bậc ba, nó tùy ý là dạng N-oxit); và

tùy ý, C₁₋₆alkyl là gốc không no một phần hoặc có gốc C₃₋₆cycloalkyl, và nguyên tử cacbon trong dị vòng có mặt ở dạng cacbonyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, khối u, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các mục đích và dấu hiệu trên đây và các mục đích và dấu hiệu khác theo sáng chế sẽ được hiểu một cách rõ ràng với phần mô tả dưới đây theo sáng chế khi kết hợp với phần hình vẽ kèm theo, trong đó:

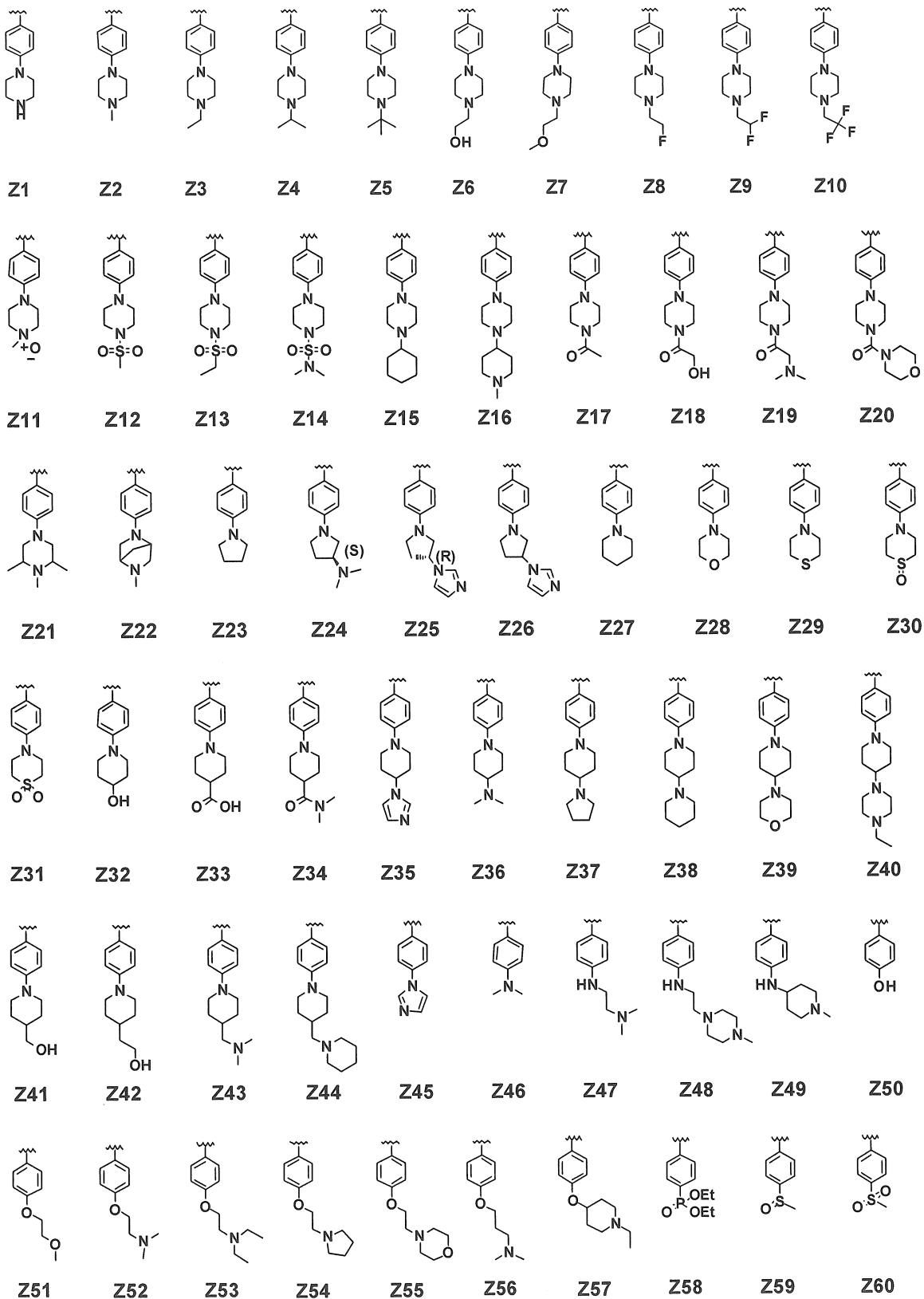
Fig. 1 là đồ thị thể hiện sự thay đổi kích thước của khối u chuột trụi lông được ghép ngoại lai với các tế bào ung thư NCI-H1975, bằng cách sử dụng hợp chất thu được ở ví dụ 2 qua đường miệng;

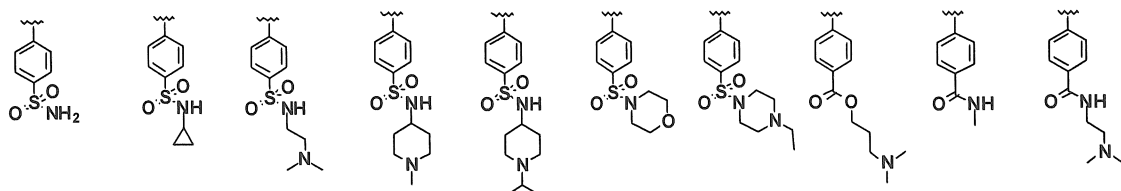
Fig. 2 là đồ thị thể hiện sự thay đổi trọng lượng cơ thể ở chuột trụi lông được ghép ngoại lai với các tế bào ung thư NCI-H1975, bằng cách sử dụng hợp chất thu được trong ví dụ 2 qua đường miệng; và

Fig. 3 là đồ thị thể hiện sự thay đổi điểm lâm sàng bệnh khớp trong mô hình bệnh khớp do collagen (CIA) gây ra, bằng cách dùng hợp chất thu được trong ví dụ 1 qua đường miệng.

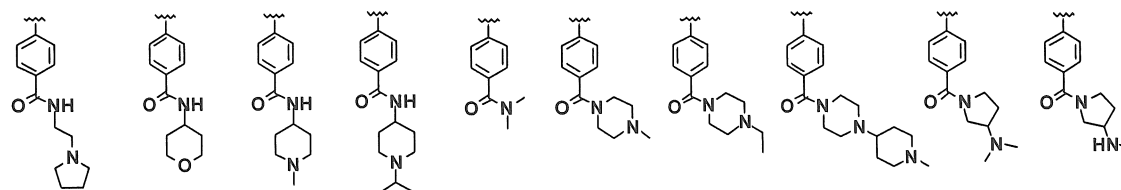
Mô tả chi tiết sáng chế

Trong hợp chất có công thức (I), ví dụ được ưu tiên về Z bao gồm phần tử thể được chọn từ nhóm có công thức từ Z1 đến Z203, nhưng không giới hạn ở đó:

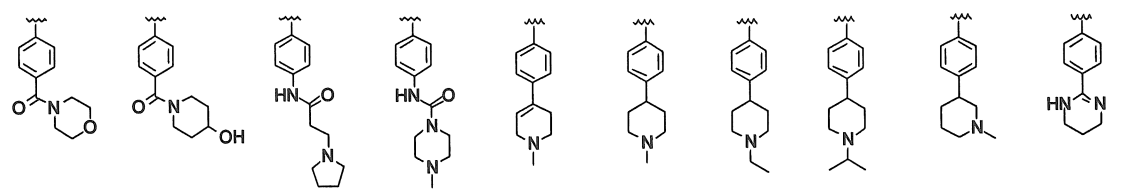




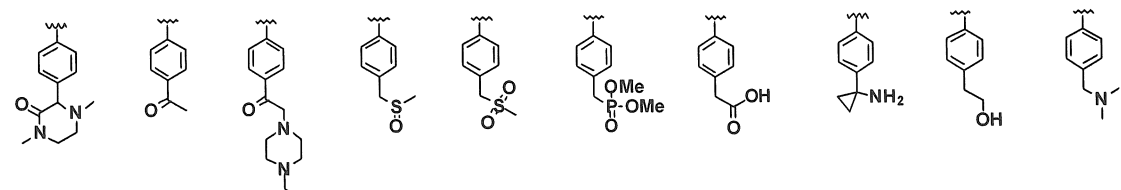
Z61 Z62 Z63 Z64 Z65 Z66 Z67 Z68 Z69 Z70



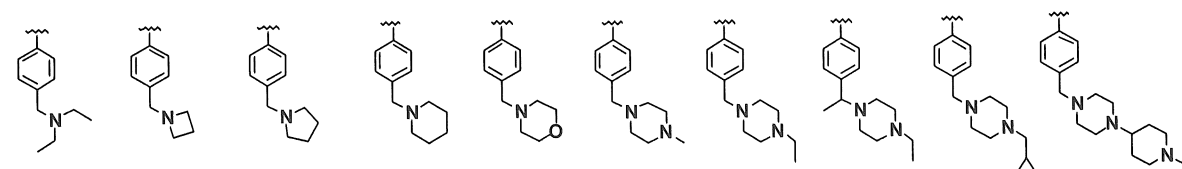
Z71 Z72 Z73 Z74 Z75 Z76 Z77 Z78 Z79 Z80



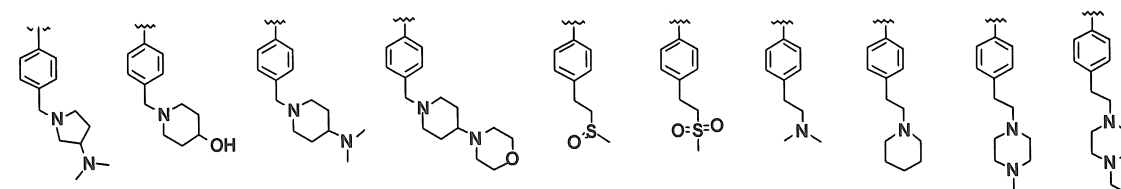
Z81 Z82 Z83 Z84 Z85 Z86 Z87 Z88 Z89 Z90



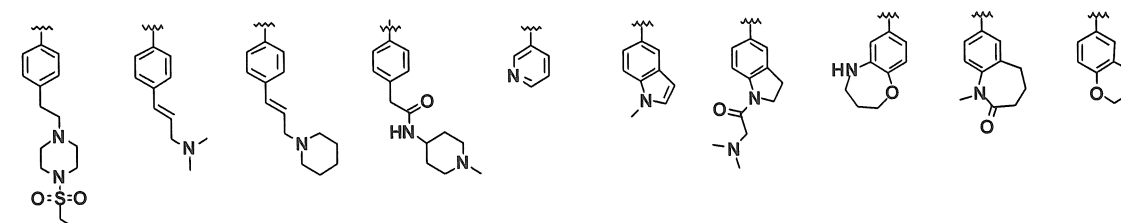
Z91 Z92 Z93 Z94 Z95 Z96 Z97 Z98 Z99 Z100



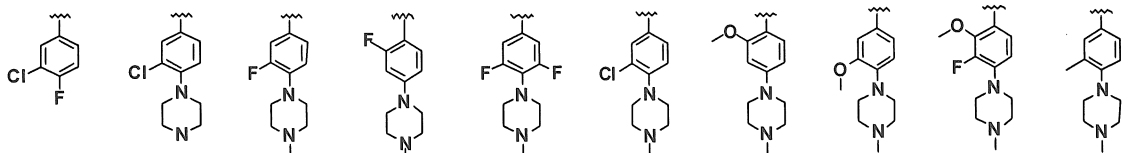
Z101 Z102 Z103 Z104 Z105 Z106 Z107 Z108 Z109 Z110



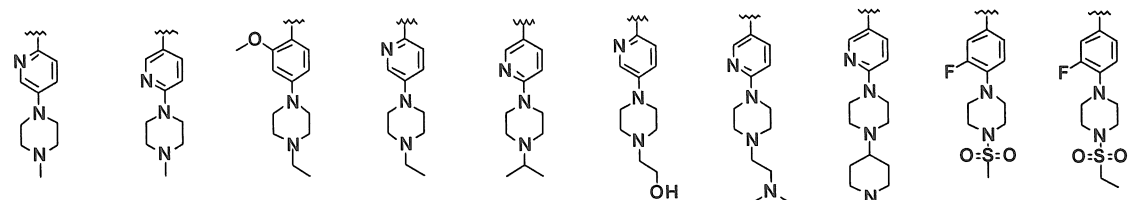
Z111 Z112 Z113 Z114 Z115 Z116 Z117 Z118 Z119 Z120



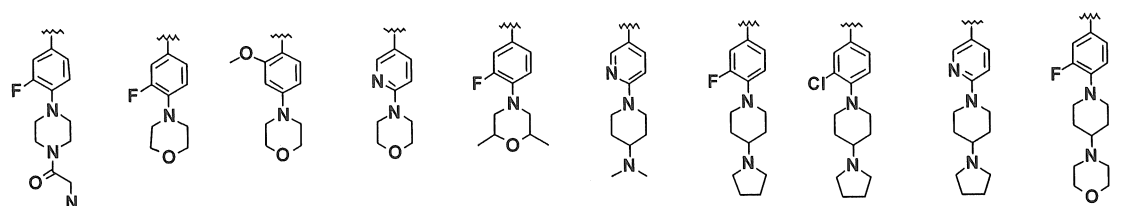
Z121 Z122 Z123 Z124 Z125 Z126 Z127 Z128 Z129 Z130



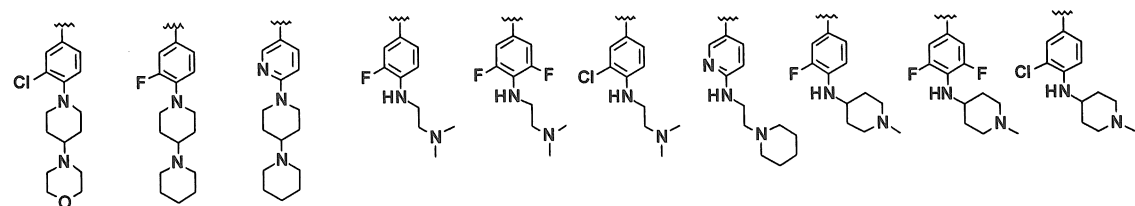
Z131 Z132 Z133 Z134 Z135 Z136 Z137 Z138 Z139 Z140



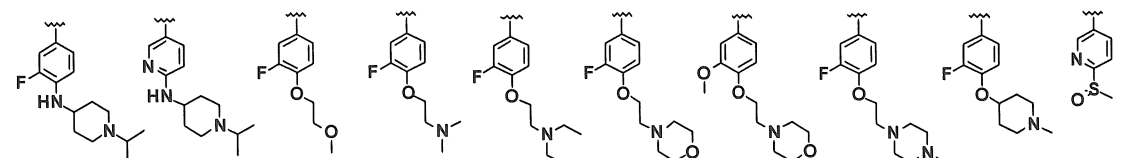
Z141 Z142 Z143 Z144 Z145 Z146 Z147 Z148 Z149 Z150



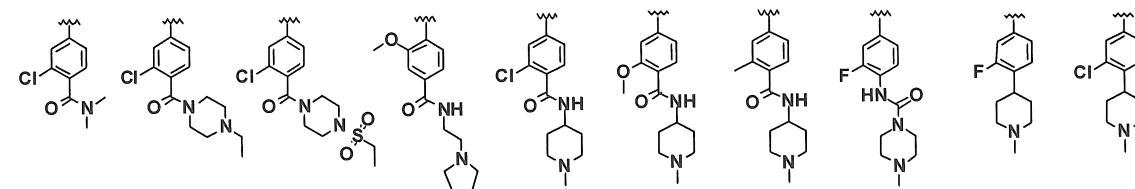
Z151 Z152 Z153 Z154 Z155 Z156 Z157 Z158 Z159 Z160



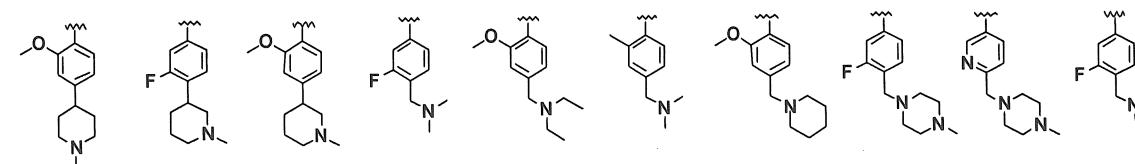
Z161 Z162 Z163 Z164 Z165 Z166 Z167 Z168 Z169 Z170



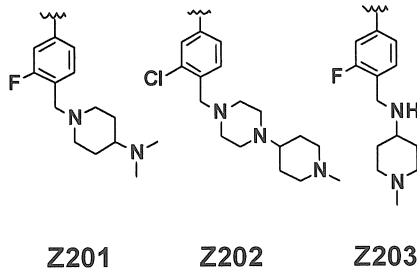
Z171 Z172 Z173 Z174 Z175 Z176 Z177 Z178 Z179 Z180



Z181 Z182 Z183 Z184 Z185 Z186 Z187 Z188 Z189 Z190



Z191 Z192 Z193 Z194 Z195 Z196 Z197 Z198 Z199 Z200



Ví dụ về hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được ưu tiên hơn nữa là như sau:

N-(3-(2-(2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-tert-butyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2-flu-etyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2,2,2-triflu-etyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2-methoxy-etyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-hydroxy-4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3,4,5-trimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

- N-(3-(2-(2-methoxy-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;
- N-(3-(2-(2-methoxy-4-(1-methyl-piperidin-3-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;
- N-(3-(2-(3-flo-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;
- diethyl(4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)phosphonat;
- N-(3-(2-(4-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-3-flo-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;
- N-(3-(((2-((3-clo-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-(2-(4-(1-methylpiperidin-4-ylamino)-3-clophenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-(2-(2-flo-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-(2-(3-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;
- 4-(((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)-2-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;
- N-(4-methyl-3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;
- N-(4-flo-3-(2-(4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;
- N-(4-methoxy-3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-(2-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

(4-(4-(3-acryloylamino-phenoxy)-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl)-amit của axit 4-metyl-piperazin-1-carboxylic;

N-(4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)-2-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-carboxamit;

N-(3-(2-(4-(4-etyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2,2-điflo-etyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-imidazol-1-yl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2-đimetyl-amino-axetyl)-piperazin-1-yl)-3-flo-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-clo-4-(piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-axetyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(morpholin-4-cacbonyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1,4-đimetyl-3-oxo-piperazin-2-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-morpholinophenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((2-(đimetylamo)etyl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-thiomorpholinophenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-oxo-1^đ-thiomorpholin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

(S)-N-(3-(2-(4-(3-(đimetylamo)pyrolidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-pyrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)acrylamit;

đimetylamoit của axit 1-(4-(4-(3-acryloylamino-phenoxy)-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl)-piperidin-4-carboxylic;

N-(3-(2-(4-(đimetylamo)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-hydroxyetyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-đimetylamoetyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-clo-4-flophenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-hydroxyphenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-axetylphenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(1,4,5,6-tetrahydro pyrimidin-2-yl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxo)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-2-metoxo-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(4-etyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3R-imidazol-1-yl-pyrolidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3-imidazol-1-yl-pyrolidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-imidazol-1-yl-piperidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-dimetylaminopiperidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(4-pyrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-clo-4-(4-pyrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-clo-4-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(4-(2-hydroxyetyl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(ethylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-((4-ethylpiperazin-1-yl)metyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-diethylaminometyl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-ylmetyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

(E)-N-(3-((2-((4-(3-(dimethylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-diethylaminometyl-2-metoxy-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)metyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-azetid-1-ylmetyl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-pyrolidin-1-ylmetyl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(morpholinometyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((3-(dimethylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((4-hydroxypiperidin-1-yl)methyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)methyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

dimethyl(4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)benzylphosphonat;

N-(3-(2-(4-((dimethylamino)methyl)-3-flophenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-((3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)methyl)-3-flophenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-((4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)methyl)-3-flophenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)methyl)-3-flophenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-dimethylaminomethyl-2-methyl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-((4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)methyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-((4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-metansulfonylmethyl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-metansulfonyl-etyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-clo-4-(4-(1-methyl-piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(5-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(5-(4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2-hydroxy-acetyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2-dimethylamino-acetyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

axit 2-(4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)acetic;

N-(3-((2-((4-(methylsulfinyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(methylsulfonyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)-N-methylbenzamid;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)-N,N-dimethylbenzamid;

N-(3-((2-((4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-hydroxy-piperidin-1-carbonyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

4-(4-(3-acryloylamino-phenoxy)-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-N-(2-dimethylamino-etyl)-benzamid;

N-(3-(2-(3-clo-4-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((3-clo-4-((2-(dimethylamino)etyl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

4-(4-(3-acryloylamino-phenoxy)-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-clo-N,N-dimethyl-benzamid;

N-(3-(2-(3-clo-4-(4-etansulfonyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)-2-clo-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

N-(3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((methylsulfinyl)methyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(2-(methylsulfinyl)etyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-sulfamoylphenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(morpholinosulfonyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(N-cyclopropylsulfamoyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(N-(2-(dimethylamino)ethyl)sulfamoyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(N-(1-methylpiperidin-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

3-(dimethylamino)propyl-4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)benzoat;

N-(3-(2-(4-(2-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1,1-dioxo-1 δ^6 -thiomorpholin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-(4-ethylpiperazin-1-yl)axetyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-ethylpiperidin-4-yloxy)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-fluoro-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-morpholinoethoxy)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-methoxy-ethoxy)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-((2-((4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(2-(diethylamino)etoxy)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(2-metoxy-etoxy)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-dimethylamino-etoxy)-3-flo-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-diethylamino-etoxy)-3-flo-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxy)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-metoxy-4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

I-4-(dimethylamino)-N-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)but-2-enamit;

N-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-metyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-methyl-piperidin-3-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-dimethylaminomethyl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-dimethylamino-ethyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-((2-((4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)etyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-dimethylamino-etoxy)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3-dimethylamino-propoxy)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(2-metoxo-4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(4-flo-3-(2-(4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(4-flo-3-(2-(3-flo-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylthio)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(1-metyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylsulfanyl)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylsulfanyl)-phenyl)-acrylamil(E)-4-(dimetylamino)-N-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylthio)phenyl)but-2-enamit;

N-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylsulfanyl)phenyl)acrylamit;

(Z)-3-clo-N-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acryllit;

(E)-3-clo-N-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-2-metoxyphenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(2-metoxy-4-morpholinophenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)-2-metoxy-N-(1-metyl-piperidin-4-yl)benzamid;

N-(3-(2-(4-(piperidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(pyrolidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

axit 1-(4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)piperidin-4-carboxylic;

N-(3-(2-(4-(4-dimetylaminometyl-piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-piperidin-1-ylmetyl-piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-methyl-piperidin-3-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-dimethylaminomethyl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-clo-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

4-(4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-N-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)benzamid;

N-(3-((2-((4-(2-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3-piperidin-1-yl-propenyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3-pyrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzamid;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)benzamid;

4-(4-(3-acryloylamino-phenoxy)-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-3-metoxo-N-(2-pyrolidin-1-yl-etyl)-benzamid;

N-(3-(2-(4-(4-(N,N-dimetylsulfamoyl)piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-(4-(etylsulfonyl)piperazin-1-yl)etyl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-(pyridin-3-ylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-morpholinopyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-(4-(1-metylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-(4-(2-(dimetylamino)etyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-'(6-([1,4'-bipip'ridin]-1'-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-((2-(piperidin-1-yl)etyl)amino)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-(((6-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-(((6-(methylsulfinyl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-morpholinophenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-(((3-flo-4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((3-flo-4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(etansulfonylpiperazin-1-yl)-3-flo-phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2,6-cis-dimethylmorpholino)-3-flophenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(1-methyl-piperidin-3-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-((2-(((4-((2-(dimethylamino)ethyl)amino)-3-flophenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

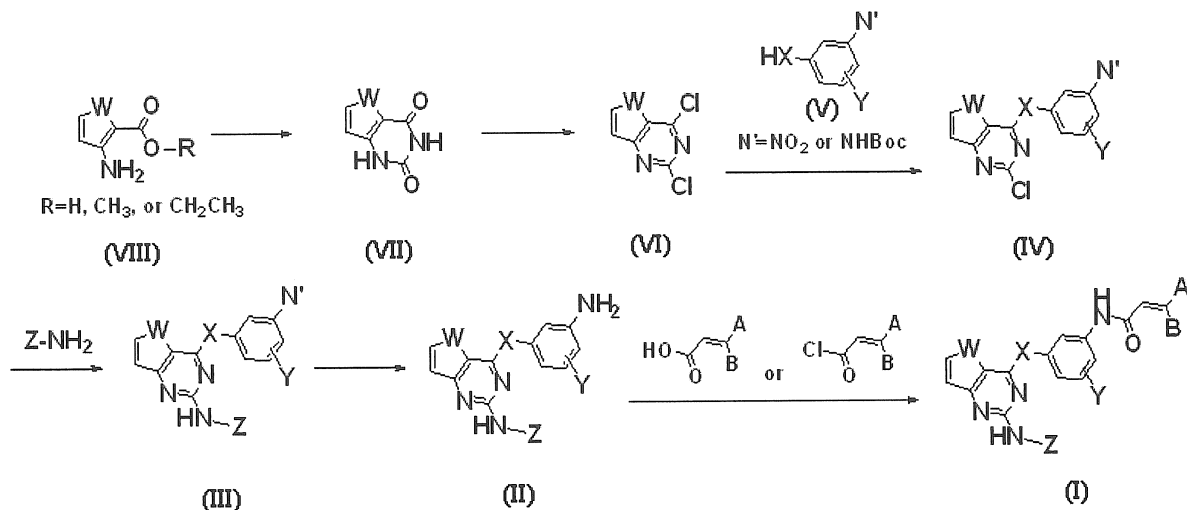
N-(3-((2-(((3,5-diflo-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-(((4-((2-(dimethylamino)ethyl)amino)-3,5-diflophenyl)amino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

- N-(3-((2-((3,5-difluoro-4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-(2-(4-(1-amino-cyclopropyl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;
- N-(3-(2-[1-(2-dimethylamino-acetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamino]-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;
- N-(3-(2-(1-methyl-1H-indol-5-ylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;
- N-(3-((2-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-((2-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-((2-((4-((dimethylamino)methyl)phenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-((2-((4-((4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)methyl)phenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-((2-((3-fluoro-4-(1-methylpiperazin-4-yl)phenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-((2-((4-(2-dimethylamino)ethyl)amino)-3-fluorophenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-((2-((3-fluoro-4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;
- N-(3-(2-(3-methoxy-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-furo[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit; và
- N-(3-((2-((4-sulfamoylphenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng (I):

Sơ đồ phản ứng (I):



trong đó:

A, B, W, X, Y và Z có cùng nghĩa như được xác định trên đây;

R là hydro, methyl, hoặc etyl; và

N' là nitro, hoặc amin được bảo vệ bằng tert-butyloxycarbonyl (Boc).

Như được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng (I), hợp chất có công thức (VIII) tham gia phản ứng ngưng tụ với ure trong dung môi hữu cơ (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit hoặc N-metylpyrrolidon) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ hồi lưu đến 200°C; hoặc với kali xyanat trong điều kiện axit như dung dịch nước chứa axit axetic từ 6% đến 50% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C, để thu được hợp chất ngưng tụ có công thức (VII).

Sau đó, hợp chất có công thức (VII) thu được được hồi lưu kết hợp khuấy với sự có mặt của chất clo hóa (ví dụ, phospho oxyclohua hoặc thionyl clohua) để thu được hợp chất được clo hóa có công thức (VI), tiếp đó là phản ứng trong dung môi hữu cơ (ví dụ, đimetylsulfoxit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon, axetonitril, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, toluen hoặc benzen) với sự có mặt của bazơ vô cơ (ví dụ, xesi cacbonat, natri cacbonat hoặc kali cacbonat) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C, làm thay thế ở vị trí C-4 của

hợp chất có công thức (VI) bằng anilin, phenol hoặc hợp chất thiophenol có công thức (V), để thu được hợp chất có công thức (IV).

Hợp chất có công thức (IV) được cho phản ứng với Z-NH₂ trong dung dịch rượu (ví dụ, 2-propanol hoặc 2-butanol) với sự có mặt của axit vô cơ (ví dụ, axit clohydric) hoặc axit hữu cơ (ví dụ, axit trifloaxetic) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70⁰C đến nhiệt độ hồi lưu; hoặc với Z-NH₂ trong dung môi hữu cơ (ví dụ, 1,4-đioxan) với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, paladi (II) axetat hoặc tris(đibenzylidenaxeton)đipaladium(0), và với sự có mặt của phối tử (ví dụ, bis(điphenylphosphin)(Xanten)(Xantphos) hoặc 2,2'-bis(đisphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (BINAP)) và bazơ vô cơ (ví dụ, xesi cacbonat hoặc natri t-butoxit) ở nhiệt độ khoảng 100⁰C, để thu được hợp chất có công thức (III) có nhóm Z-NH₂.

Hợp chất có công thức (III) trong đó N' là nhóm nitro được hydro hóa bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi/cacbon, hoặc phản ứng khử qua trung gian với Fe, để thu được hợp chất anilin có công thức (II) có nhóm nitro được thế bằng nhóm amin. Hợp chất có công thức (III) trong đó N' là nhóm amin được bảo vệ bằng tert-butyloxycacbonyl (Boc) được phản ứng với axit (ví dụ, axit trifloaxetic hoặc axit clohydric) trong dung môi hữu cơ (ví dụ, metylen clorua), để thu được hợp chất anilin khử bảo vệ có công thức (II).

Sau đó, hợp chất anilin có công thức (II) được phản ứng với acryloyl clorua được thế bằng A và B, trong dung môi hữu cơ (ví dụ, metylen clorua hoặc tetrahydrofuran) hoặc hỗn hợp dung môi như dung dịch nước chứa tetrahydrofuran 50% với sự có mặt của bazơ vô cơ (ví dụ, natri bicacbonat) hoặc bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin hoặc diisopropyletylamin) ở nhiệt độ thấp nằm trong khoảng từ -10⁰C đến 10⁰C; hoặc với axit acrylic được thế bằng A và B, trong pyridin bằng cách sử dụng chất kết hợp (ví dụ, 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimit (EDCI) hoặc 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl uroni hexaflo phosphat metanamini (HATU)), để thu được hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có nhóm acrylamit.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế cũng có thể được điều chế ở dạng muối được dùng để tạo thành với axit vô cơ hoặc axit hữu cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, axit axetic, axit glycolic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit fumaric, axit malic,

axit mandelic, axit tartric, axit xitric, axit ascorbic, axit palmitic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit benzoic, axit hydroxybenzoic, axit phenylaxetic, axit xinamic, axit salixylic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic và axit toluensulfonic.

Muối dược dụng theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường, ví dụ, bằng cách hoà tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi hữu cơ có thể trộn lẫn nước như axeton, metanol, etanol và axetonitril, bổ sung vào đó lượng dư của axit hữu cơ hoặc dung dịch nước chứa axit vô cơ, để gây ra kết tủa các muối ra khỏi hỗn hợp thu được, loại bỏ dung môi và axit tự do còn lại từ đó, và tách các muối kết tủa.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể bao gồm hydrat và solvat của nó.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, khối u, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất dược phẩm ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, khối u, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch chứa hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, khối u, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch, bao gồm bước cho động vật có vú cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó ức chế một cách có chọn lọc và hiệu quả quá trình sinh trưởng của các tế bào ung thư gây ra bởi tyrosin kinaza của thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFR) hoặc thể đột biến của nó cũng như tính kháng thuốc. Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc khối u gây ra bởi tyrosin kinaza EGFR hoặc thể đột biến của nó chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

Ví dụ đại diện về bệnh ung thư hoặc khối u có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư gan, carcinom tế bào gan, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư miệng, carcinom tế bào cơ bản, bệnh ung thư buồng trứng, khối u não, carcinom túi mật, bệnh

ung thư tuyến mật, bệnh ung thư đầu và cổ, carcinom bóng đá, bệnh ung thư lưỡi, bệnh ung thư thực quản, u thần kinh đệm, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư thận, u melanin ác tính, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú, bệnh sacom, carcinom họng, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư da, và bệnh ung thư rắn khác.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể tạo ra hiệu quả chống bệnh ung thư tăng khi nó được dùng kết hợp với chất chống bệnh ung thư khác để điều trị bệnh ung thư hoặc khối u.

Ví dụ đại diện về chất chống bệnh ung thư để điều trị bệnh ung thư hoặc khối u có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế truyền tín hiệu tế bào (ví dụ, imatinib, gefitinib, bortezomib, erlotinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, vorinostat, lapatinib, temsirolimus, nilotinib, everolimus, pazopanib, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, ranibizumab, pegaptanib, panitumumab và các chất tương tự), chất ức chế quá trình nguyên phân (ví dụ, paclitaxel, vincristin, vinblastin và các chất tương tự), chất alkyl hoá (ví dụ, xisplatin, cyclophosphamid, chromabucil, carmustin và các chất tương tự), chất chống chuyển hóa (ví dụ, metotrexate, 5-FU và các chất tương tự), chất chống bệnh ung thư xen vào giữa, (ví dụ, actinomycin, antraxyclin, bleomycin, mitomycin-C và các chất tương tự), chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, irinotecan, topotecan, teniposide và các chất tương tự), chất điều trị miễn dịch (ví dụ, interleukin, interferon và các chất tương tự) và chất kháng hormon (ví dụ, tamoxifen, raloxifene và các chất tương tự), và ít nhất một chất chống bệnh ung thư được chọn trong số đó có thể chứa trong dược phẩm theo sáng chế.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó ức chế một cách có chọn lọc và hiệu quả tyrosin kinaza Bruton (BTK), janus kinaza 3 (JAK3), kinaza tế bào T gây cảm ứng interleukin-2 (ITK), kinaza tế bào lympho nghỉ (RLK), và tyrosin kinaza tủy xương (BMX), được biểu hiện chủ yếu trong các tế bào lympho B và/hoặc các tế bào lympho T hoạt hóa bất thường. Tức là, hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, khối u, bệnh viêm, bệnh tự miễn hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch gây ra bởi các tế bào lympho B, các tế bào lympho T hoặc cả hai hoạt hóa bất

thường. Vì vậy, sáng chế cũng đề xuất được phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, khối u, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Ví dụ đại diện về bệnh viêm, bệnh tự miễn và các bệnh qua trung gian miễn dịch có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp cột sống, bệnh viêm khớp thông phong, bệnh viêm xương khớp, bệnh khớp vị thành niên, tình trạng bệnh viêm khớp khác, bệnh luput, bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh liên quan đến da, bệnh vẩy nến, bệnh eczema, bệnh viêm da, bệnh viêm da cơ địa, chứng đau, bệnh phổi, bệnh viêm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp tiên triển ở người lớn (ARDS), bệnh phổi saccoit, bệnh viêm phổi mạn tính, bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD), bệnh tim mạch, chứng xơ vữa động mạch, bệnh nhồi máu cơ tim, chứng suy tim xung huyết, tổn thương tái truyền dịch cơ tim, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, hội chứng ruột kích thích, bệnh hen, hội chứng Sjogren, bệnh tự miễn tuyến giáp, bệnh mày đay (cnidosis), bệnh đa xơ cứng, bệnh cứng da, hiện tượng đào thải ghép cơ quan, ghép khác loại, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh liên quan đến đái tháo đường, bệnh viêm, bệnh viêm xương chậu, viêm mũi dị ứng, bệnh viêm phế quản dị ứng, bệnh viêm xoang dị ứng, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, u bạch huyết tế bào B, u bạch huyết tế bào T, u tủy, bệnh bạch cầu lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh Hodgkin, u bạch huyết không phải dạng Hodgkin, đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy (MDS), u tủy tăng sinh (MPN), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa, và bệnh u bạch huyết nang.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể tạo ra tác dụng điều trị tăng cường khi nó được dùng kết hợp với tác nhân trị liệu khác để điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch.

Ví dụ đại diện về tác nhân trị liệu để điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc steroid (ví dụ, prednison, prednisolon, metyl prednisolon, cortison, hydroxycortison, betametason, dexametason và các chất tương tự), metotrexat, leflunomit, chất kháng TNF α (ví dụ, etanercept, infliximab, adalimumab và các chất tương tự), chất ức chế

calcineurin (ví dụ, tacrolimus, pimecrolimus và các chất tương tự) và thuốc kháng histamin (ví dụ, điphenhydramin, hydroxyzin, loratadine, ebastin, ketotifen, xetirizin, levoxetirizin, fexofenadin và các chất tương tự), và ít nhất một chất trị liệu được chọn trong số đó có thể chứa trong dược phẩm theo sáng chế.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa dưới dạng hoạt chất với lượng hữu hiệu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,000 mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 1,000 mg/kg thể trọng trong mỗi ngày trong trường hợp động vật có vú bao gồm người (khoảng 70 kg thể trọng) trong 1 liều duy nhất đến 4 liều chia nhỏ trong mỗi ngày, hoặc đúng ngày giờ đã định. Liều lượng của hoạt chất có thể được điều chỉnh dựa vào các yếu tố liên quan khác nhau như tình trạng bệnh của đối tượng cần được điều trị, dạng bệnh và mức độ trầm trọng của bệnh, tỷ lệ dùng, và chỉ định của bác sỹ. Trong một số trường hợp, lượng nhỏ hơn liều lượng trên đây có thể là thích hợp. Liều lượng lớn hơn liều lượng trên đây có thể được sử dụng trừ khi nó gây ra các tác dụng phụ bất lợi và lượng này có thể được dùng dưới dạng các liều chia nhỏ mỗi ngày.

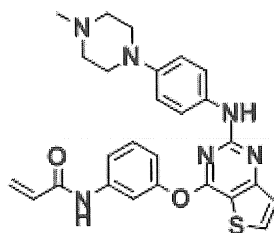
Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp thông thường ở dạng viên nén, dạng hạt, bột, viên nang, xi rô, nhũ tương hoặc vi nhũ tương để dùng qua đường miệng, hoặc để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm đường dùng trong cơ, đường dùng qua tĩnh mạch, đường dùng dưới da.

Dược phẩm theo sáng chế để dùng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách trộn hoạt chất với chất mang như xenluloza, canxi silicat, tinh bột ngô, lactoza, sucroza, dextroza, canxi phosphat, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, gelatin, bột talc, chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù, chất tạo nhũ tương và chất pha loãng. Ví dụ về chất mang được sử dụng trong chế phẩm tiêm theo sáng chế là nước, dung dịch nước muối, dung dịch glucoza, dung dịch giống glucoza, rượu, glycol, ete (ví dụ, polyetylen glycol 400), dầu, axit béo, este của axit béo, glyxerit, chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù và chất tạo nhũ tương.

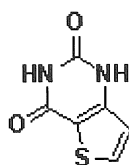
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được mô tả và minh họa trong các ví dụ sau, tuy nhiên các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Điều chế N-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit



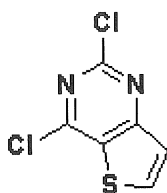
Bước 1) Điều chế thieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-đion



Metyl 3-aminothiophen-2-carboxylat (4,9g, 31,3mmol) và ure (19g, 187mmol) được hoà tan trong N,N-đimetylformamit (10ml), nhiệt độ phản ứng được tăng đến 190°C, tiếp đó là khuấy trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch nước chứa NaOH 1N, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ phần kết tủa không tan. Phần lọc được axit hóa (pH 2) bằng dung dịch nước HCl 2N, và chất rắn thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm kết hợp rửa bằng cách sử dụng nước cất. Chất rắn thu được được sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 3,2g, 61,5%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 11,59 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 6,90 (d, 1H).

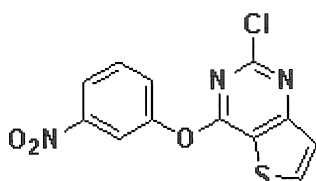
Bước 2) Điều chế 2,4-điclothieno[3,2-d]pyrimidin



Hợp chất (3,2g, 19,4mmol) thu được ở bước 1 được hoà tan trong phospho oxyclorua (12ml) và được hồi lưu kết hợp khuấy trong 3 giờ ở 200°C. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được bổ sung từng giọt vào nước cất 4°C kết hợp khuấy mạnh. Chất rắn thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm kết hợp rửa bằng cách sử dụng nước cất, và chất rắn thu được được sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 2,9g, 73,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

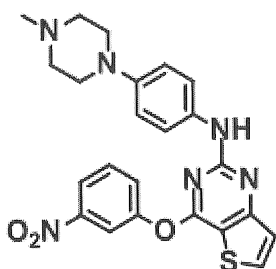
Bước 3) Điều chế 2-clo-4-(3-nitrophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin



Hợp chất (2,9g, 14,2mmol) thu được ở bước 2 được hoà tan trong N,N-dimethylsulfonamid (70ml), và 3-nitrophenol (1,9g, 14,2mmol) và xesi cacbonat (9,2g, 28,4mmol) được bổ sung vào đó, tiếp đó là khuấy nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước cất được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất rắn thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm kết hợp rửa bằng nước cất. Chất rắn thu được được sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 4,0g, 91,8%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8,25-8,17 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,57 (d, 1H).

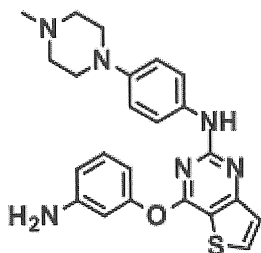
Bước 4) Điều chế N-(2-metoxi-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-4-(3-nitrophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-amin



Hợp chất (4g, 12,9mmol) thu được ở bước 3 được hoà tan trong 2-butanol (70ml), và 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenamin (2,7g, 12,9mmol) và axit trifloaxetic (1,5ml, 12,9mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong thời gian 16 giờ để hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được pha loãng bằng điclometan, và sau đó được rửa bằng dung dịch nước chứa NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và sau đó được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần lỏng còn lại được tách bằng sắc ký cột (điclometan : metanol = 20 : 1 (tỷ lệ theo thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 2,67g, 42%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,29 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Bước 5) Điều chế 4-(3-aminophenoxy)-N-(2-metoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-amin



Sắt (1,5g, 27,1mmol) và dung dịch nước chứa HCl 12 N (0,18ml, 2,17mmol) được pha loãng bằng dung dịch nước chứa etanol 50% (30ml), tiếp đó là khuấy ở 100°C trong 10 phút. Hợp chất (2,67g, 5,42mmol) thu được ở bước 4 được hoà tan trong dung dịch nước chứa etanol 50% (30ml) và sau đó được bổ sung vào bình phản ứng trong đó sắt được hoạt hóa, tiếp đó là khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng xelit để loại bỏ sắt, và phần lọc được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần lỏng còn lại được chưng cất bằng điclometan và được rửa bằng dung dịch nước chứa NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và sau đó được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần lỏng còn lại được tách bằng sắc ký cột (điclometan : metanol = 10 : 1 (tỷ lệ theo thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 1,7g, 67,8%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,29 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Bước 6) Điều chế N-(3-(2-(2-metoxy-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit

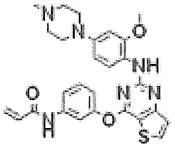
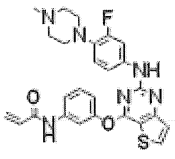
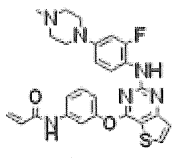
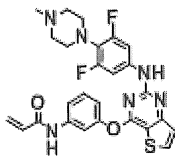
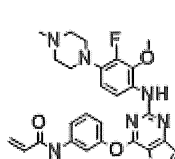
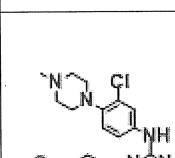
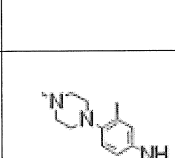
Hợp chất (1,7g, 3,69mmol) thu được ở bước 5 và NaHCO_3 (930mg, 11,07mmol) được chung cất bằng tetrahydrofuran (40ml) và nước cất (6ml), và acryloyl clorua (0,36ml, 3,69mmol) được bổ sung từ từ vào đó ở nhiệt độ 0°C kết hợp khuấy trong 15 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được chung cất bằng điclometan và sau đó được rửa bằng dung dịch nước chứa NaHCO_3 bão hòa. Lốp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và sau đó được lọc và chung cất trong điều kiện áp suất giảm, và phần lỏng cặn được tách bằng sắc ký cột (clorofom : metanol = 20 : 1 (tỷ lệ theo thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 1,3g, 68,2%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,96 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,35-6,32 (m, 3H), 5,71 (dd, 1H);

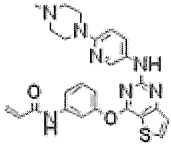
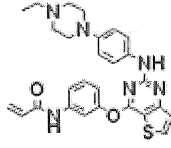
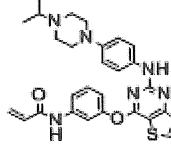
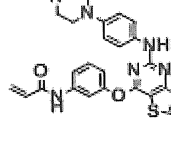
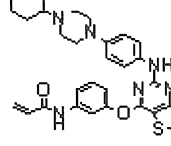
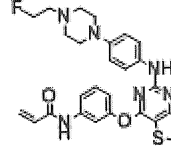
MS (ESI⁺): m/z = 517,1 [M+H]⁺.

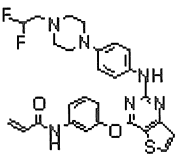
Quy trình của ví dụ 1 được thực hiện lặp lại chỉ khác là sử dụng các hợp chất amin khác nhau được đại diện bằng Z-NH₂ (Z là như được xác định trên đây) thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzenamin ở bước 4 để điều chế các hợp chất của các ví dụ từ 2 đến 156 được thể hiện trong các bảng từ 1a đến 1v dưới đây.

Bảng 1a

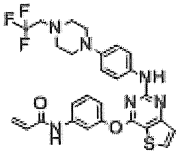
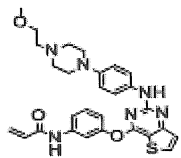
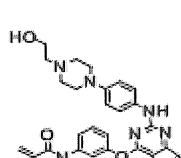
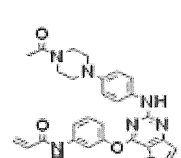
Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
2		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,96 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,35-6,32 (m, 3H), 5,71 (dd, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 517,1 [M+H] ⁺ .
3		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 505,10 [M+H] ⁺ .
4		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,99 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,52 (t, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 2,86 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,35 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 505,10 [M+H] ⁺ .
5		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,35(s, 1H), 9,75(s, 1H), 8,33(d, 1H), 7,77(m, 1H), 7,48(m, 1H), 7,41(m, 2H), 7,27(m, 2H), 7,01(m, 1H), 6,43(m, 1H), 6,21(dd, 1H), 5,75(dd, 1H), 2,97(s, 4H), 2,37(s, 4H), 2,19(s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 523,2 [M+H] ⁺ .
6		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, NH), 8,28 (d, 1H), 8,21 (s, NH), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,51 (t, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,90 (br, 4H), 2,44 (br, 4H), 2,21 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 535,0 [M+H] ⁺ .
7		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (brs, 1H), 9,51 (brs, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,40-6,37 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,77-5,76 (m, 1H), 2,77 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 521,1 [M+H] ⁺ .
8		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,45 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,40 (m, 4H), 2,76 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 501,13 [M+H] ⁺ .

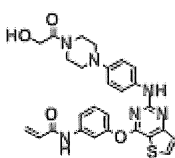
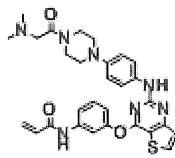
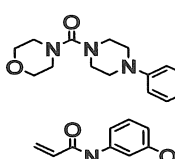
Bảng 1b

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
9		1H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 505,10 [M+H] ⁺ .
10		1H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7,81-7,79 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,42-7,37 (t, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 2H), 6,46-6,40 (m, 1H), 6,28-6,24 (m, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 4H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,52-2,45 (q, 2H), 1,16-1,11 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 501,2 [M+H] ⁺ .
11		1H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,04 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,40 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,65 (m, 5H), 1,14 (d, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 515,04 [M+H] ⁺ .
12		1H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7,81-7,80 (d, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 4H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 3H), 6,47-6,41 (m, 1H), 6,29-6,20 (m, 1H), 5,80-5,76 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 4H), 2,76-2,73 (m, 4H), 1,12 (s, 9H); MS (ESI ⁺): m/z 529 [M+H] ⁺ .
13		1H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ ; 10,35 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), 8,24 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 2,93 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,74 (m, 5H), 1,19 (m, 5H); MS (ESI ⁺): m/z = 555 [M+H] ⁺ .
14		1H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,08-8,06 (d, 1H), 7,69-7,68 (m, 2H), 7,49-7,43 (t, 1H), 7,39-7,36 (d, 2H), 7,27-7,25 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,83-6,80 (d, 2H), 6,45-6,40 (m, 2H), 5,82-5,78 (m, 1H), 4,73-4,70 (t, 1H), 4,57-4,54 (t, 1H), 3,14-3,11 (m, 4H), 2,85-2,82 (t, 1H), 2,75-2,72 (m, 5H).

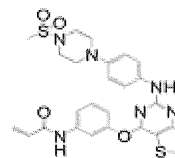
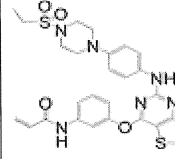
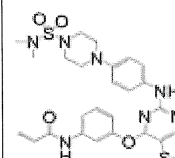
15		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,16 (t, 1H), 5,75 (dd, 1H), 2,98 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,63 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 537,2 [M+H]⁺.</p>
----	---	---

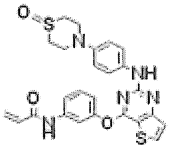
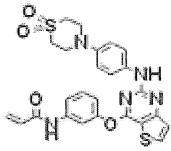
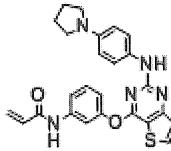
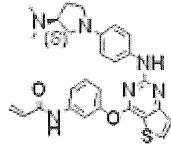
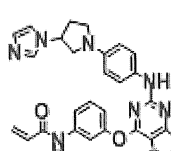
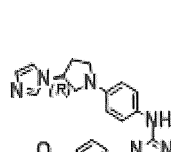
Bảng 1c

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
16		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (brs, 1H), 9,22 (brs, 1H), 8,26-8,24 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,31-7,29 (d, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,70-6,68 (m, 2H), 6,46-6,37 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 3,25-3,15 (q, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,71 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 554,97 [M+H]⁺.</p>
17		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,79 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,90 (brs, 1H), 6,80-6,77 (m, 2H), 6,46-6,40 (m, 1H), 6,27-6,24 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,57-3,53 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,14-3,10 (m, 4H), 2,67-2,61 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 531,3 [M+H]⁺.</p>
18		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (brs, 1H), 9,22 (brs, 1H), 8,27-8,25 (d, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 2H), 6,43-6,39 (m, 1H), 6,29-6,24 (m, 1H), 5,80-5,76 (m, 1H), 4,43-4,39 (t, 1H), 3,56-3,50 (q, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,44-2,40 (t, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 517,2 [M+H]⁺.</p>
19		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (brs, 1H), 9,41 (brs, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 7,68-7,67 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 6,41-6,38 (m, 1H), 6,28-6,27 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 4H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,01 (s, 3H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 515,3 [M+H]⁺.</p>

20		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,45 (brs, 1H), 9,59 (brs, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80-7,43 (m, 4H), 7,37(d, 1H), 7,19-7,09 (m, 3H), 6,51-6,43 (m, 1H), 6,29-6,23 (m, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,51-3,49 (m, 4H), 3,21-3,18 (m, 4H); MS (ESI+): m/z = 531,1 [M+H] ⁺ .
21		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ 7,85(d, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,80.-6,87 (m, 2H), 6,41-6,41 (m, 1H), 6,35-6,32 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 4H), 3,19 (s, 2H), 3,15-3,06 (m, 4H), 2,32 (s, 6H); MS (ESI+): m/z = 558,2 [M+H] ⁺ .
22		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (brs, 1H), 9,28 (brs, 1H), 8,31-8,26 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,31(d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 6,49-6,40 (m, 1H), 6,29-6,23 (m, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,34-3,28 (m, 4H), 3,18-3,17 (m, 4H), 3,05-2,97 (m, 4H); MS (ESI+): m/z = 586,2 [M+H] ⁺ .

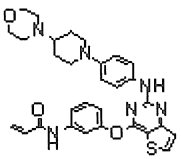
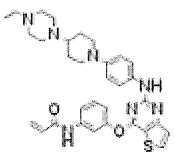
Bảng 1d

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
23		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (brs, 1H), 9,26 (brs, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,77-6,74 (m, 2H), 6,42-6,38 (m, 1H), 6,28-6,22 (m, 2H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,22-3,20 (m, 4H), 3,10-3,08 (m, 4H), 2,91 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 551,2 [M+H] ⁺ .
24		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,33 (brs, 1H), 9,25 (brs, 1H), 8,26-8,24 (d, 1H), 7,68-7,67 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,31-7,29 (d, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 2H), 6,43-6,38 (m, 1H), 6,28-6,27 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,27-3,26 (m, 4H), 3,12-3,06 (q, 2H), 3,06-3,03 (m, 4H), 1,24-1,29 (t, 3H); MS (ESI+): m/z = 565,09 [M+H] ⁺ .
25		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,33 (brs, 1H), 9,26 (brs, 1H), 8,26-8,24 (d, 1H), 7,68-7,67 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,31-7,30 (d, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 6,41-6,38 (m, 1H), 6,28-6,27 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 4H), 3,04-3,01

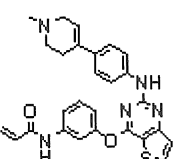
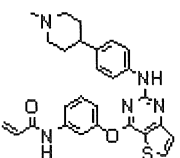
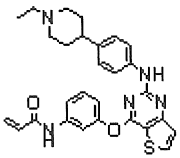
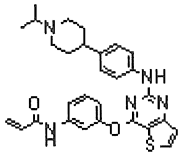
31		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (brs, 1H), 7,84-7,82 (d, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,43-7,37 (t, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,79-6,76 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,32-6,29 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 506,00 [M+H]⁺.</p>
32		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,86-7,84 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79-6,76 (m, 2H), 6,48-6,43 (m, 1H), 6,30-6,21 (m, 1H), 5,82-5,78 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,11-3,10 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 522,02 [M+H]⁺.</p>
33		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (brs, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,45-7,26 (m, 4H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,47-6,23 (m, 6H), 5,76 (d, 1H), 3,16-3,12 (m, 4H), 1,91 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 458,16 [M+H]⁺.</p>
34		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,11 (t, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,18 (m, 1H), 1,72 (m, 1H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 501,4 [M+H]⁺.</p>
35		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, NH), 9,17 (s, NH), 8,25 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,47 (m, 2H), 6,27 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 2,51 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 524,2 [M+H]⁺.</p>
36		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, NH), 9,13 (s, NH), 8,24 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,42 (m, 3H), 6,26 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,99 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 2,49 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 524,2 [M+H]⁺.</p>

Bảng 1f

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
37		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,36 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,71 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 2,96 (t, 4H), 1,59 (m, 4H), 1,50 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 472,10 [M+H] ⁺ .
38		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 3,72 (m, 4H), 2,98 (m, 4H); MS (ESI+): m/z = 515 [M+H] ⁺ .
39		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,39 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,50 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 488,4 [M+H] ⁺ .
40		1H-NMR (300MHz, CD3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,28 (m, 2H), 5,69 (d, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,01 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,34 (m, 4H); MS (ESI+): m/z = 501,1 [M+H] ⁺ .
41		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ 7,80 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,82 (m, 3H), 6,45 (d, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,20 (d, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,37 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 529 [M+H] ⁺ .
42		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,35 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,48 (d, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,17 (d, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,57 (m, 5H), 1,42 (m, 4H); MS (ESI+): m/z = 569 [M+H] ⁺ .

49		<p>1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,3 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,34 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,43 (m, 1H), 3,20 (brs, 1H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 556,68 [M+H]⁺.</p>
50		<p>1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,50 (m, 6H), 2,33 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,97 (t, 3H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 584,3 [M+H]⁺.</p>

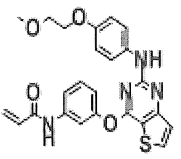
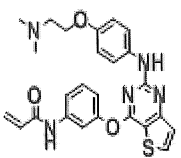
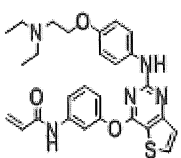
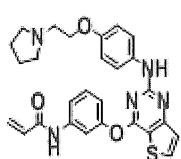
Bảng 1h

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
51		<p>1H-NMR (300MHz, CDC13) δ 7,85 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,42 (s, 3H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 484,1 [M+H]⁺.</p>
52		<p>1H-NMR (300MHz, CDC13) δ 8,13 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, 3H), 6,36 (m, 2H), 5,74 (d, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,85 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 486,2 [M+H]⁺.</p>
53		<p>1H-NMR (300MHz, CDC13) δ 8,27 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,71 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,51 (q, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,16 (t, 3H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 500,2 [M+H]⁺.</p>
54		<p>1H-NMR (300MHz, CDC13) δ 9,63 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,35 (d, 6H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 514,2 [M+H]⁺.</p>

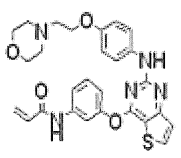
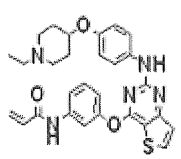
55		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,36 (m, 1H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 486,2 [M+H]⁺.</p>
56		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, NH), 9,67 (s, NH), 8,33 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,74 (m, 1H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 455,0 [M+H]⁺.</p>
57		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,34(s, 1H), 9,08(s, 1H), 8,35(d, 1H), 8,23(m, 1H), 7,65(d, 1H), 7,57(m, 1H), 7,42(m, 2H), 7,28(d, 1H), 7,04(m, 1H), 6,42(m, 2H), 6,28(m, 2H), 6,02(d, 1H), 5,74(dd, 1H), 2,67(m, 4H), 2,16(m, 2H), 1,84(m, 2H), 1,33(m, 2H), 0,97(m, 6H)</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 475,2 [M+H]⁺.</p>

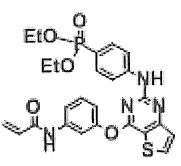
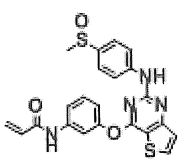
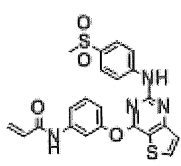
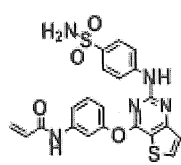
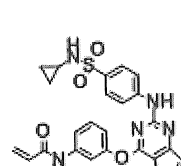
Bảng 1i

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
58		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,34(s, 1H), 9,02(s, 1H), 8,22(d, 1H), 7,68(d, 1H), 7,62(m, 1H), 7,44(m, 1H), 7,27(m, 2H), 7,04(m, H), 6,42(m, 3H), 6,24(dd, 1H), 5,76(dd, 1H), 3,03(m, 2H), 2,49~2,32(m, 10H), 2,15(s, 3H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 530,2 [M+H]⁺.</p>
59		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,44 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,31 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 501,2 [M+H]⁺.</p>
60		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (brs, 1H), 9,12 (brs, 1H), 8,97 (brs, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,49-7,31 (m, 4H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,57-6,41 (m, 3H), 6,30-6,25 (m, 1H), 5,81-5,77 (m, 1H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 405,09 [M+H]⁺.</p>

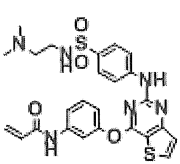
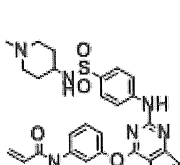
61		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, NH), 9,30 (s, NH), 8,28 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,27 (s, 3H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 463,2 [M+H]⁺.</p>
62		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,39 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,22 (s, 6H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 476,2 [M+H]⁺.</p>
63		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,03 (s, 6H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 504,2 [M+H]⁺.</p>
64		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,67 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 502,2 [M+H]⁺.</p>

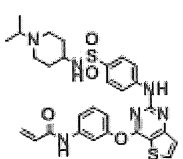
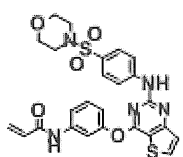
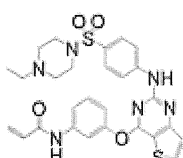
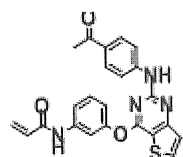
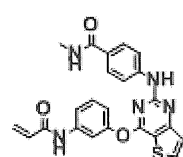
Bảng 1j

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
65		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,25 (dd, 2H), 5,72 (d, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,56 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 518,4 [M+H]⁺.</p>
66		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (m, 6H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,47 (q, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,12 (t, 3H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 516,3 [M+H]⁺.</p>

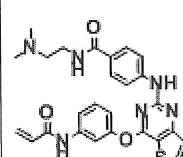
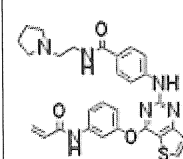
67		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (brs, 1H), 9,92 (brs, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,87-7,31 (m, 8H), 7,09 (d, 1H), 6,46-6,37 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,91 (t, 4H), 1,20-1,12 (m, 6H); MS (ESI+): m/z = 525,13 [M+H] ⁺ .
68		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,39 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 2,65 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 451,1 [M+H] ⁺ .
69		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,62 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,10 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 467,5 [M+H] ⁺ .
70		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,32 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,54 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H); MS (ESI+): m/z = 468,1 [M+H] ⁺ .
71		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 1,99 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,34 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 508,1 [M+H] ⁺ .

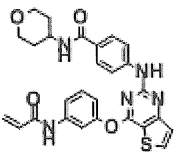
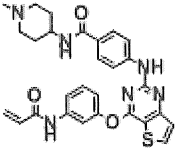
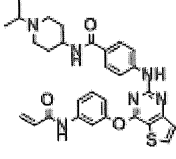
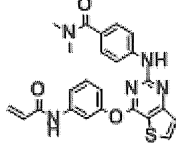
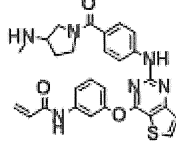
Bảng 1k

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
72		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,73-7,21 (m, 6H), 7,09 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,74 (dd, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,04 (s, 6H); MS (ESI+): m/z = 539,2 [M+H] ⁺ .
73		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,46 (m, 6H), 7,12 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,33 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 565,2 [M+H] ⁺ .

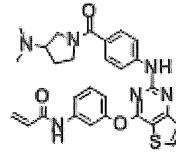
74		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,61-7,43 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,87 (m, 6H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 593,2 [M+H]⁺.</p>
75		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,59 (s, 4H), 2,92 (s, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 538,1 [M+H]⁺.</p>
76		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,60 (m, 8H), 7,10 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 2,76 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,29 (q, 2H), 0,91 (t, 3H).</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 565,4 [M+H]⁺.</p>
77		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (brs, 1H), 9,81 (brs, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,48-6,39 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 2,46 (s, 3H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 431,11 [M+H]⁺.</p>
78		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,39(s, 1H), 9,79(s, 1H), 8,34(d, 1H), 8,16(d, 1H), 7,67(s, 1H), 7,57(m, 4H), 7,46(m, 1H), 7,42(m, 1H), 7,11(m, 1H), 6,48(m, 1H), 6,28(dd, 1H), 5,75(dd, 1H), 2,74(s, 3H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 446,1 [M+H]⁺.</p>

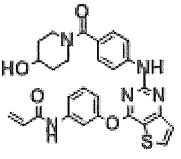
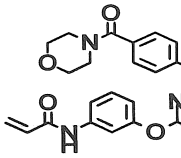
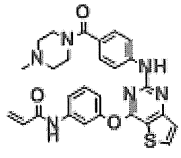
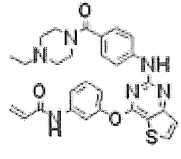
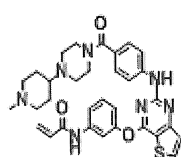
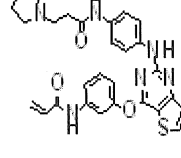
Bảng 11

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
79		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,4 (brs, 1H), 9,80 (brs, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64-7,43 (m, 5H), 7,41(d, 2H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,46-6,41 (m, 1H), 6,28-6,23 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,63-2,50 (m, 2H), 2,31 (s, 6H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 503,1 [M+H]⁺.</p>
80		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,83 (d, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,68 (dd, 1H), 3,70 (bs, 1H), 3,61 (d, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,79 (bs, 4H), 1,89 (bs, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 529,4 [M+H]⁺.</p>

81		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,58 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 516,2 [M+H]⁺.</p>
82		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,55 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 529,2 [M+H]⁺.</p>
83		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,41 (m, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,94 (d, 6H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 557,2 [M+H]⁺.</p>
84		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,34(s, 1H), 9,74(s, 1H), 8,31(d, 1H), 7,60(s, 1H), 7,58(m, 3H), 7,48(m, 1H), 7,41(m, 1H), 7,18(m, 2H), 7,08(m, 1H), 6,47(m, 1H), 6,27(dd, 1H), 5,75(dd, 1H), 2,92(s, 6H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 460,1 [M+H]⁺.</p>
85		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (brs, 1H), 9,78 (brs, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62-7,40 (m, 5H), 7,26(d, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,48-6,43 (m, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,17-2,90 (m, 3H), 2,30-2,17 (m, 3H), 1,93-1,73 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 515,2 [M+H]⁺.</p>

Bảng 1m

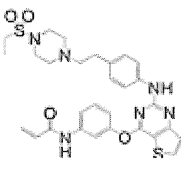
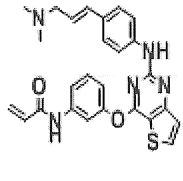
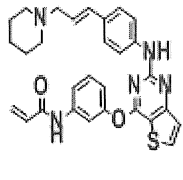
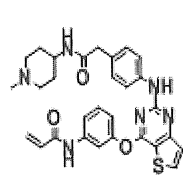
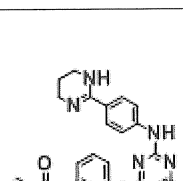
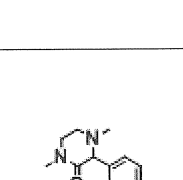
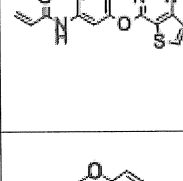
Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
86		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,5 (brs, 1H), 9,80 (brs, 1H), 8,30-8,20 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 5H), 7,35(d, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,50-6,40 (m, 1H), 6,30-6,20 (m, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,30-2,00 (m, 7H), 1,80-1,60 (m, 1H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 529,1 [M+H]⁺.</p>

87		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (brs, 1H), 9,80 (brs, 1H), 8,40-8,35 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60-7,30 (m, 4H), 7,25(d, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,40-6,35 (m, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,75-5,80 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,20-3,10 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 516,2 [M+H]⁺.</p>
88		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,36-(s, 1H), 9,76(s, 1H), 8,35(d, 1H), 7,76(d, 1H), 7,58(m, 3H), 7,45(m, 1H), 7,39(m, 1H), 7,15(m, 2H), 7,08(m, 1H), 6,47(m, 1H), 6,22(dd, 1H), 5,75(dd, 1H), 3,58(m, 4H), 3,46(m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 502,2 [M+H]⁺.</p>
89		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,34(s, 1H), 9,75(s, 1H), 8,35(d, 1H), 7,88(d, 1H), 7,76(d, 1H), 7,57(m, 4H), 7,46(m, 1H), 7,42(m, 1H), 7,10(m, 1H), 6,48(m, 1H), 6,28(dd, 1H), 5,78(dd, 1H), 3,45(m, 4H), 2,28(m, 4H), 2,10(s, 3H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 515,2 [M+H]⁺.</p>
90		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 3,66-2,31 (m, 4H), 2,35 (t, 2H), 2,33-2,31 (m, 4H), 1,00 (t, 3H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 528,63 [M+H]⁺.</p>
91		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,27(d, 1H), 7,79-7,77 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,34-7,09 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 6,37.-6,31 (m, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,68-5,67 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 4H) 2,86-2,82 (m, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,19 (m, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,88-1,39 (m, 5H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 598,2 [M+H]⁺.</p>
92		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,83 (d, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,68 (dd, 1H), 3,70 (bs, 1H), 3,61 (d, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,79 (bs, 4H), 1,89 (bs, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 529,4 [M+H]⁺.</p>

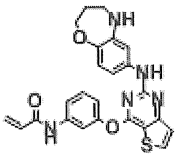
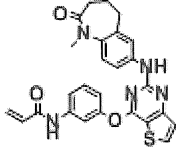
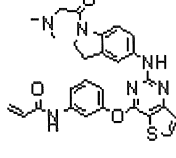
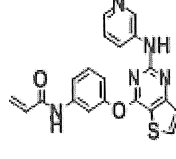
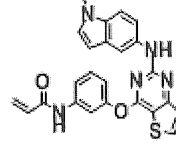
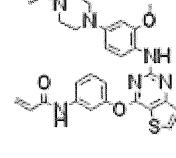
Bảng 1n

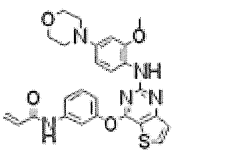
Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
93		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,35 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (dd, 1H), 5,73 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,76 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 518,2 [M+H] ⁺ .
94		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,36 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 2,27 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 465,1 [M+H] ⁺ .
95		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,84 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 481,1 [M+H] ⁺ .
96		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ 10,36 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,40 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,54 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 479,1 [M+H] ⁺ .
97		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,39 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,42 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,87 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 495,1 [M+H] ⁺ .
98		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) : δ 10,36 (brs, 1H), 9,40 (brs, 1H), 8,31-8,30 (d, 1H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,36-7,34 (d, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,43-6,39 (m, 1H), 6,29-6,21 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,41 (m, 6H), 1,51 (m, 4H), 1,40 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 500,2 [M+H] ⁺ .
99		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ ; 7,84 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 4H), 6,47 (dd, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 2,79-2,45 (m, 14H), 1,12 (t, 3H); MS (ESI+): m/z = 529,4 [M+H] ⁺ .

Bảng 1o

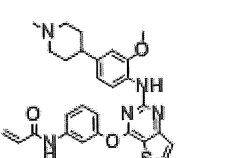
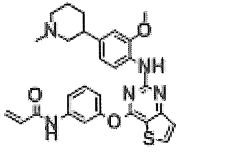
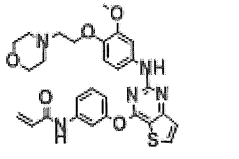
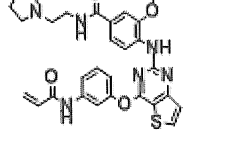
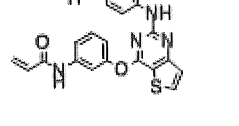
Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
100		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,82 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,67 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,33 (s, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,59 (brs, 6H), 1,38 (t, 3H);
101		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,37 (m, 3H), 6,11 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 2,98 (d, 2H), 2,15 (s, 6H); MS (ESI+): $m/z = 472,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
102		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8,40 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,42 (m, 3H), 6,34 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 3,24 (d, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 1,54 (m, 2H); MS (ESI+): $m/z = 512,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
103		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 2H); MS (ESI+): $m/z = 543,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
104		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,26 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,50 (m, 1H); MS (ESI+): $m/z = 471,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
105		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (brs, 1H), 9,35 (brs, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,26-7,24 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,34-6,29 (m, 1H), 6,18-6,13 (m, 1H), 5,68-5,67 (m, 1H), 3,45-3,44 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); MS (ESI+): $m/z = 515,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
106		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, NH), 8,35 (m, 2H), 8,23 (dd, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,12 (s, 4H); MS (ESI+): $m/z = 447,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

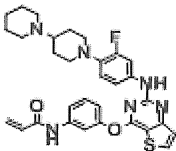
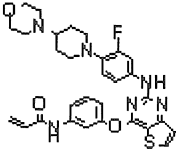
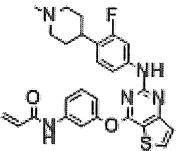
Bảng 1p

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
107		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,81 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 460,1 [M+H]⁺.</p>
108		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (brs, 1H), 9,60 (brs, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,46-6,41 (m, 1H), 6,25-6,20 (m, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 486,1 [M+H]⁺.</p>
109		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,23 (s, 6H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 515,1 [M+H]⁺.</p>
110		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,35(s, 1H), 9,68(s, 1H), 8,76(s, 1H), 8,50(d, 1H), 8,06(d, 2H), 7,75(s, 1H), 7,56(m, 1H), 7,38(m, 2H), 7,05(m, 2H), 6,42(m, 1H), 6,23(dd, 1H), 5,70(dd, 1H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 390,10 [M+H]⁺.</p>
111		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,43 (bm, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,76 (m, 1H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 441,7 [M+H]⁺.</p>
112		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,44 (bs, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,27-6,24 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,10 (bs, 4H), 2,47 (bs, 4H), 2,45 (dd, 2H), 1,12 (t, 3H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 531,2 [M+H]⁺.</p>

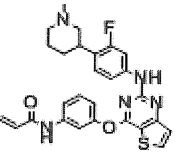
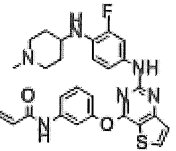
113		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,29 (m, 2H), 5,77 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,03 (m, 4H)</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 504,08 [M+H]⁺.</p>
-----	---	---

Bảng 1q

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
114		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (brs, 1H), 8,31-8,30 (d, 1H), 7,84-7,72 (m, 3H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,48-7,43 (t, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,61-6,58 (m, 1H), 6,49-6,40 (m, 1H), 6,29-6,24 (m, 1H), 5,80-5,76 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,91-1,71 (m, 6H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 516,2 [M+H]⁺.</p>
115		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (brs, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,20-2,95 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,60 (m, 1H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 516,1 [M+H]⁺.</p>
116		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,46 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 548,1 [M+H]⁺.</p>
117		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,93 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,37 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 1,90 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 558,9 [M+H]⁺.</p>
118		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,50 (m, 2H);</p>

		MS (ESI+): m/z = 559,2 [M+H]+.
125		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ 7,87 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,47 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,33 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 573,0 [M+H]+.
126		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,33 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,19 (d, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,67 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,47 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 575,1 [M+H]+.
127		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,43 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,85 (m, 4H); MS (ESI+): m/z = 504,2 [M+H]+.

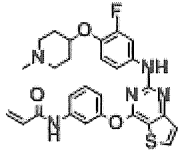
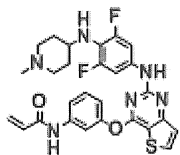
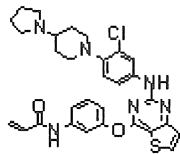
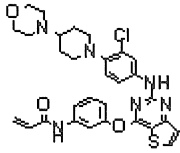
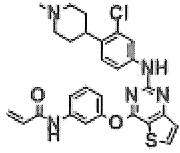
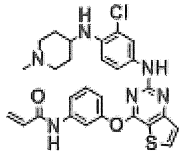
Bảng 1s

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
128		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ 7,86 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,44 (m, 1H); MS (ESI+): m/z = 504,2 [M+H]+.
129		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,36 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,44 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 519,2 [M+H]+.

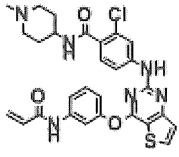
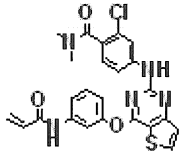
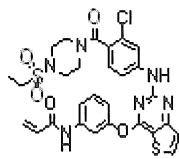
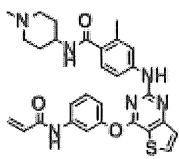
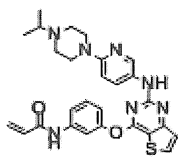
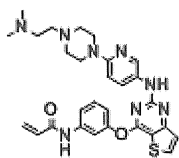
130		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,96 (d, 6H); MS (ESI+): m/z = 547,2 [M+H]+.
131		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,72 (dd, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,43 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 481,0 [M+H]+.
132		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,36 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8..31 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,20 (s, 6H); MS (ESI+): m/z = 494,2 [M+H]+.
133		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8..30 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,65 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 0,97 (m, 6H); MS (ESI+): m/z = 522,1 [M+H]+.
134		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,36 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8..31 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 4,02 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 549,2 [M+H]+.

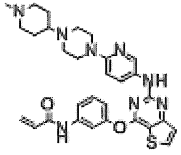
Bảng 1t

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
135		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ 7,86 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,75 (t, 4H), 2,80 (t, 2H), 2,59 (t, 4H); MS (ESI+): m/z = 536,3 [M+H]+.

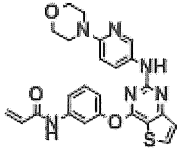
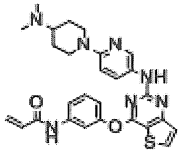
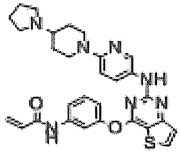
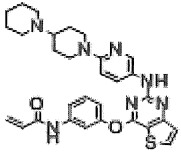
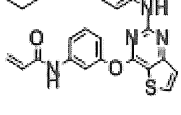
136		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 10,36 (brs, 1H), 9,54 (brs, 1H), 8,30-8,29 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,46-7,41 (t, 1H), 7,37-7,35 (d, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,46-6,38 (m, 1H), 6,26-6,21 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,22 (m, 5H), 1,84 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 520,2 [M+H]⁺.</p>
137		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,32(s, 1H), 9,55(s, 1H), 8,30(d, 1H), 7,73(m, 1H), 7,54(m, 1H), 7,43(m, 1H), 7,39(m, 1H), 7,23(m, 2H), 7,06(m, H), 6,43(m, 1H), 6,21(dd, 1H), 5,75(dd, 1H), 3,58(d, 1H), 3,02(m, 1H), 2,49(m, 2H), 2,11(s, 3H), 1,84(t, 2H), 1,67(d, 2H), 1,35(m, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 537,2 [M+H]⁺.</p>
138		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,47 (m 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,98 (m, 5H), 1,25 (m, 3H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 575 [M+H]⁺.</p>
139		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,6 (brs, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,48 (d, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,82 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 591 [M+H]⁺.</p>
140		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,85 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,41 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,82 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 519,1 [M+H]⁺.</p>
141		<p>¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (t, 3H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,42-6,38 (m, 2H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 5H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 535,16 [M+H]⁺.</p>

Bảng 1u

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
142		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,87 (m, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,55 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 563,2 [M+H]+.
143		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ 8,04 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,85 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 494 [M+H]+.
144		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ 8,32 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,30 (dd, 1H), 5,79 (d, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 1,24 (t, 2H), 1,25 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 627,7 [M+H]+.
145		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,49 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 543,2 [M+H]+.
146		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,33(s, 1H), 9,24(s, 1H), 8,28(d, 1H), 8,26(m, 1H), 7,69(m, 1H), 7,59(m, 1H), 7,45(m, 1H), 7,34(m, 1H), 7,32(m, 1H), 7,08(m, 1H), 6,63(m, 1H), 6,33(m, 1H), 6,28(dd, 1H), 5,77(dd, 1H), 3,62(m, 4H), 2,69(m, 1H), 2,48(m, 4H), 1,07(d, 6H); MS (ESI+): m/z = 516,20 [M+H]+.
147		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,36(s, 1H), 9,22(s, 1H), 8,32(m, 1H), 8,26(m, 1H), 7,78(m, 1H), 7,68(m, 1H), 7,58(m, 1H), 7,41(m, 2H), 7,31(m, H), 7,05(m, 1H), 6,64(m, 1H), 6,42(m, 3H), 6,24(dd, 1H), 5,76(dd, 1H), 3,33(m, 2H), 2,49~2,37(m, 10H), 2,13(s, 6H); MS (ESI+): m/z = 515,2 [M+H]+.

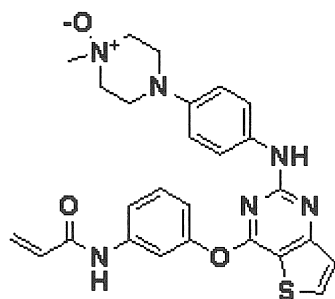
148		<p>1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,33(s, 1H), 9,30(s, 1H), 8,27(m, 1H), 8,25(m, 1H), 7,75(m, 1H), 7,68(m, 1H), 7,58(m, 1H), 7,43(m, 1H), 7,31(m, 1H), 7,04(m, 1H), 6,60(m, 1H), 6,43(m, 1H), 6,28(dd, 1H), 5,76(dd, 1H), 3,31(m, 5H), 2,76(m, 2H), 2,50(m, 4H), 2,12(s, 3H), 1,74(m, 4H), 1,38(m, 2H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 571,30 [M+H]⁺.</p>
-----	---	--

Bảng 1v

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
149		<p>1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,33(s, 1H), 9,24(s, 1H), 8,28(d, 1H), 8,26(m, 1H), 7,69(m, 1H), 7,59(m, 1H), 7,45(m, 1H), 7,34(m, 1H), 7,32(m, 1H), 7,08(m, 1H), 6,63(m, 1H), 6,33(m, 1H), 6,28(dd, 1H), 5,77(dd, 1H), 3,65(m, 4H), 3,57(m, 4H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 474,2 [M+H]⁺.</p>
150		<p>1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,35(s, 1H), 9,18(s, 1H), 8,28(m, 1H), 8,25(m, 1H), 7,73(m, 1H), 7,59(m, 1H), 7,45(m, 1H), 7,40(m, 1H), 7,30(m, 1H), 7,03(m, 1H), 6,64(m, 1H), 6,43(m, 1H), 6,28(dd, 1H), 5,76(dd, 1H), 3,32(m, 2H), 2,63(m, 2H), 2,23(m, 1H), 2,15(s, 6H), 1,74(m, 2H), 1,29(m, 2H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 516,2 [M+H]⁺.</p>
151		<p>1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,36(s, 1H), 9,24(s, 1H), 8,31(d, 1H), 8,25(m, 1H), 7,82(m, 1H), 7,79(m, 1H), 7,55(m, 1H), 7,40(m, 1H), 7,33(m, 1H), 7,05(m, 1H), 6,63(m, 1H), 6,33(m, 1H), 6,28(dd, 1H), 5,77(dd, 1H), 4,01(m, 2H), 3,16(m, 2H), 2,78(m, 2H), 2,51(m, 2H), 2,12(m, 1H), 1,88(m, 2H), 1,67(m, 4H), 1,44(m, 2H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 542,2 [M+H]⁺.</p>
152		<p>1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,33(s, 1H), 9,18(s, 1H), 8,36(m, 1H), 8,25(m, 1H), 7,73(m, 1H), 7,69(m, 1H), 7,47(m, 1H), 7,41(m, 1H), 7,31(m, 1H), 7,04(m, 1H), 6,61(m, 1H), 6,45(m, 1H), 6,29(dd, 1H), 5,76(dd, 1H), 4,08(m, 2H), 3,43(m, 1H), 2,65(m, 2H), 2,49(m, 4H), 1,72(m, 2H), 1,39(m, 4H), 1,36(m, 4H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 556,2 [M+H]⁺.</p>
153		<p>1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,33(s, 1H), 9,24(s, 1H), 8,31(d, 1H), 8,26(m, 1H), 7,82(m, 1H), 7,79(m, 1H), 7,58(m, 1H), 7,42(m, 1H), 7,32(m, 1H), 7,05(m, 1H), 6,63(m, 1H), 6,33(m, 1H), 6,28(dd, 1H), 5,76(dd, 1H),</p>

		3,67(m, 4H), 3,28(m, 4H); MS (ESI+): m/z = 516,2 [M+H]+.
154		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,34(s, 1H), 9,08(s, 1H), 8,35(d, 1H), 8,23(m, 1H), 7,65(d, 1H), 7,57(m, 1H), 7,42(m, 2H), 7,28(d, 1H), 7,04(m, 1H), 6,42(m, 2H), 6,28(m, 2H), 6,02(d, 1H), 5,74(dd, 1H), 2,67(m, 4H), 2,16(m, 2H), 1,84(m, 2H), 1,33(m, 2H), 0,97(m, 6H); MS (ESI+): m/z = 530,2 [M+H]+.
155		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,39(s, 1H), 10,05(s, 1H), 8,86(s, 1H), 8,37(d, 1H), 8,31(d, 1H), 7,80(s, 1H), 7,45~7,63(m, 4H), 7,10(d, 1H), 6,39(m, 1H), 6,22(dd, 1H), 5,75(dd, 1H); MS (ESI+): m/z = 452,1 [M+H]+.
156		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) : δ 10,38 (brs, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,48-7,43 (t, 1H), 7,36-7,34 (d, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,66-2,48 (m, 6H); MS (ESI+): m/z = 518 [M+H]+.

Ví dụ 157: Điều chế N-(3-(2-(4-(4-metyl-4-oxy-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit



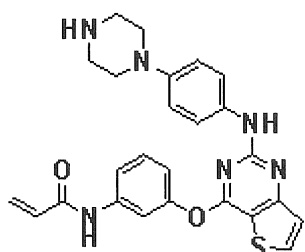
Hợp chất (100mg, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ 1 được hoà tan trong điclotetan (2ml), và axit m-cloperbenzoic (71mg, 0,42mmol) được bổ sung vào đó, tiếp đó là khuấy ở 45⁰C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng điclotetan và được rửa bằng dung dịch nước chứa NaHCO₃ bão hòa. Lóp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và sau đó được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và phần lỏng cặn được tách bằng sắc ký cột (clorofom no

với amoniac : metanol = 4 : 1 (tỷ lệ theo thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 25mg, 40%).

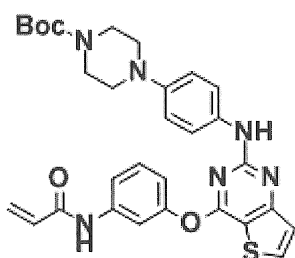
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, NH), 9,27 (s, NH), 8,28 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,50 (m, 2H);

MS (ESI $^+$): m/z = 503,1 [M+H] $^+$.

Ví dụ 158: Điều chế N-(3-(2-(4-(piperazin-1-yl)phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit



Bước 1) Điều chế tert-butyl este của axit 4-(4-(4-(3-acryloylamino-phenoxy)-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl)-piperazin-1-carboxylic



Quy trình của bước 4 của ví dụ 1 được thực hiện lặp lại chỉ khác là sử dụng tert-butyl 4-(4-aminophenyl)piperazin-1-carboxylat thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 610mg, 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,82-7,80 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,80-6,77 (m, 2H), 6,47-6,41 (m, 1H), 6,27-6,24 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,02-2,99 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Bước 2) Điều chế N-(3-(2-(4-(piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit

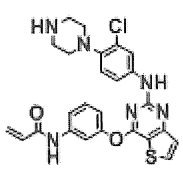
Hợp chất (600mg, 1,05mmol) thu được ở bước 1 được hoà tan trong điclometan (10ml), và axit trifloaxetic (1,62ml, 21,0mmol) được bổ sung vào đó, tiếp đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ dung môi, kiềm hóa (pH 8) bằng dung dịch nước chứa NaHCO₃ bão hòa, và được chiết bằng clorofom 2 lần. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và dung dịch nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và sau đó được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần lỏng còn lại được tách bằng sắc ký cột (clorofom : metanol = 10 : 1 (tỷ lệ theo thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 316mg, 72%).

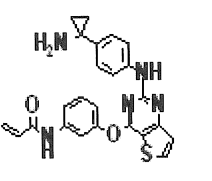
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10,28 (brs, 1H), 9,15 (brs, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 6,44-6,38 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,04-2,96 (m, 4H);

MS (ESI⁺): m/z = 473,4 [M+H]⁺.

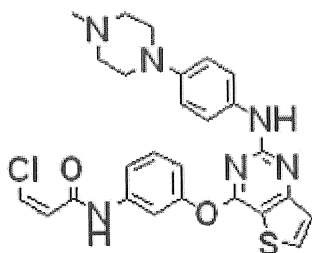
Quy trình của ví dụ 158 được thực hiện lặp lại chỉ khác là sử dụng tert-butyl 4-(4-amino-2-clophenyl)piperazin-1-carboxylat hoặc tert-butyl este của axit [1-(4-aminophenyl)xylopropyl]carbamic thay vì tert-butyl 4-(4-aminophenyl)piperazin-1-carboxylat ở bước 4, để điều chế các hợp chất của các ví dụ 159 và 160 được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
159		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 9,54 (brs, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,86-7,71 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,39-6,50 (m, 1H), 6,27-6,16 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 8H); MS (ESI ⁺): m/z = 507,13 [M+H] ⁺ .

160		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,79 (d, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,89 (m, 2H); $\text{MS (ESI}^+)$: $m/z = 444$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
-----	---	--

Ví dụ 161: Điều chế (Z)-3-clo-N-(3-(2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit



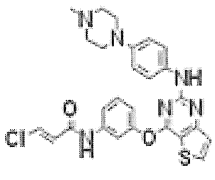
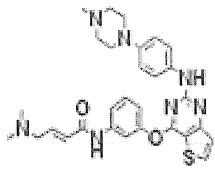
Hợp chất (50mg, 0,12mmol) thu được ở bước 5 của ví dụ 1 được hoà tan trong pyridin (1,5ml), và axit cis-3-cloacrylic (18mg, 0,17mmol) và muối của N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimite và axit clohydric (44mg, 0,23mmol) được bổ sung vào đó, tiếp đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hỗn hợp dung môi (clorofom : 2-propanol = 3 : 1 (tỷ lệ theo thể tích)) và được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat khan và sau đó được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần lỏng còn lại được tách bằng sắc ký cột (diclometan: metanol = 6 : 1 (tỷ lệ theo thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 15mg, 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 3,13 (t, 4H), 2,59 (t, 4H), 2,36 (s, 3H);

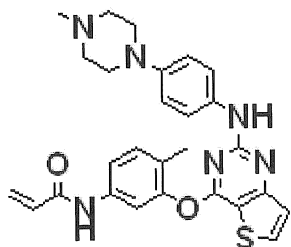
$\text{MS (ESI}^+)$: $m/z = 521,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Quy trình của ví dụ 161 được thực hiện lặp lại chỉ khác là sử dụng axit trans-3-cloacrylic và axit (E)-4-(dimethylamino)-2-butenic để điều chế các hợp chất của các ví dụ 162 và 163 được thể hiện trong bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
162		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,40 (d, 1H), 3,14 (t, 4H), 2,61 (t, 4H), 2,38 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 521,3 [M+H] ⁺ .
163		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,07 (m, 1H), 3,12 (t, 4H), 3,10 (d, 2H), 2,59 (t, 4H), 2,36 (s, 3H) 2,27 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 544,2 [M+H] ⁺ .

Ví dụ 164: Điều chế N-(4-metyl-3-(2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit



Quy trình tương tự với quy trình của ví dụ 1 được thực hiện chỉ khác là sử dụng 2-metyl-5-nitrophenol(25mmol), thay vì 3-nitrophenol ở bước 3), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất cuối: 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 6,69 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 3H);

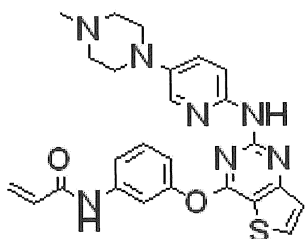
MS (ESI⁺): m/z = 501,2 [M+H]⁺.

Quy trình tương tự với quy trình của ví dụ 164 được thực hiện chỉ khác là sử dụng 2-flo-5-nitrophenol và 2-metoxy-5-nitrophenol, để thu được lần lượt các hợp chất của ví dụ 165 và ví dụ 166.

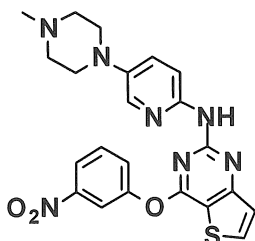
Bảng 4

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
165		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); MS (ESI+): $m/z = 505,2$ [M+H] ⁺ .
166		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,36 (dd, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,98 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,20 (s, 3H); MS (ESI+): $m/z = 517,2$ [M+H] ⁺ .

Ví dụ 167: Điều chế N-(3-(2-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit



Bước 1) Điều chế N-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-4-(3-nitrophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-amin



Hợp chất thu được ở bước 3 của ví dụ 1 (0,6g, 1,94mmol) và 5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-amin (0,75g, 3,88mmol) được hoà tan trong 1,4-đioxan (8ml), và tris(đibenzylidenaxeton)đipaladium(O) (178mg, 0,2mmol) và 2,2'-bis(điphenylphosphin)-1,1'-binaphthy (122mg, 0,2mmol) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Xesi cacbonat (1,27g, 3,88mmol)

được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 3 giờ ở 100°C. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc trên tầng ngấn của thiết bị lọc Xelit, và được pha loãng bằng điclotetan và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tách bằng sắc ký cột (điclotetan : metanol (20:1, thể tích/thể tích)) để thu được 630mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 70%).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

Bước 2) Điều chế N-(3-(2-(5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit

Quy trình của bước 5) và 6) của ví dụ 1 được thực hiện lặp lại sau đó chỉ khác là sử dụng hợp chất thu được ở bước 1) (1,35mmol), thay vì N-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-4-(3-nitrophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-amin, để thu được 50mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất cuối: 34%).

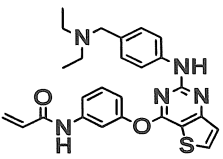
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,22 (s, 3H);

MS (ESI⁺): m/z = 488,3[M+H]⁺.

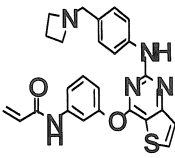
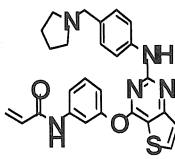
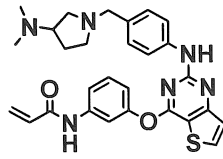
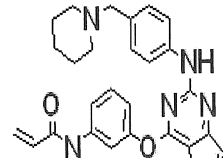
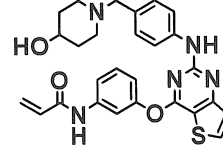
Quy trình của ví dụ 167 hoặc quy trình tương tự được thực hiện lặp lại chỉ khác là sử dụng các hợp chất amin khác nhau của Z-NH₂(Z có cùng nghĩa như được xác định trong sáng chế), thay vì 5-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-amin ở bước 1) của ví dụ 167, để thu được hợp chất nêu ở các đề mục của các ví dụ từ 168 đến 205 như được thể hiện trong các bảng từ 5a đến 5f.

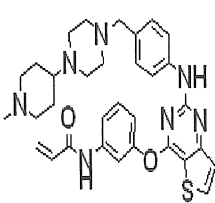
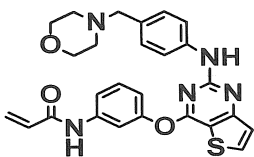
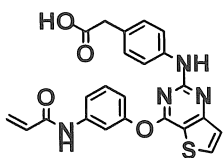
Bảng 5a

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
168		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,14 (t, 4H), 2,62 (t, 4H), 2,48 (q, 2H), 1,14 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 502,4 [M+H] ⁺ .
169		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,35(s, 1H), 9,62(s, 1H), 8,77(s, 1H), 8,30(d, 1H), 7,99(m, 1H), 7,71(m, 1H), 7,54(m, 1H), 7,37(m, 2H), 7,06(m, 2H), 6,41(m, 1H), 6,21(dd, 1H), 5,74(dd, 1H), 3,45(m, 2H), 2,32(m, 8H), 2,12(s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 502,2 [M+H] ⁺ .
170		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (brs, 1H), 9,71 (brs, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 7,85-7,84 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56-7,37 (m, 3H), 7,17-7,11 (t, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,45-6,36 (m, 1H), 6,25-6,20 (m, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 441,3 [M+H] ⁺ .
171		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,50 (m, 3H), 6,24 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 2,78 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 432,3 [M+H] ⁺ .
172		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,42 (m, 4H), 2,29 (m, 4H), 2,17 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 530,2 [M+H] ⁺ .
173		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,29(d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,06 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 446,4 [M+H] ⁺ .

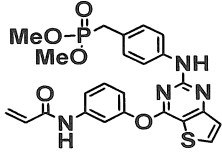
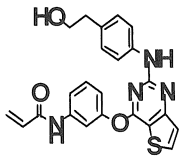
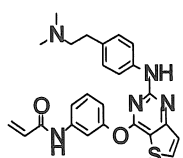
174		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,87-7,83 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,42-7,37 (t, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,10 (brs, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,43-6,37 (m, 2H), 5,73-5,69 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,71-2,64 (m, 4H), 1,08-1,03 (t, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 473,96 [M+H] ⁺ .
-----	---	--

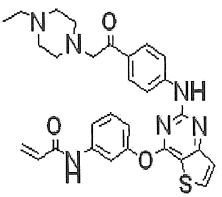
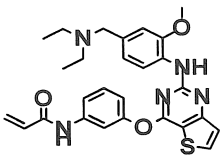
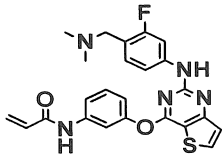
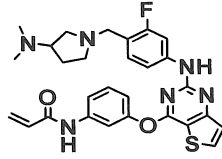
Bảng 5b

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
175		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,04 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,72 (d, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,03 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 458,17 [M+H] ⁺ .
176		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9,75 (brs, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 5,67 (d, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,17 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 472,2 [M+H] ⁺ .
177		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,43-6,38 (m, 2H), 5,80-5,76 (m, 1H), 3,59-3,47 (m, 2H), 2,91-2,74 (m, 3H), 2,50-2,47 (m, 6H), 2,30-2,22 (m, 7H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,72-1,71 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 515,22 [M+H] ⁺ .
178		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,78-7,28 (m, 4H), 7,19 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,75 (t, 4H), 1,82 (t, 4H), 1,53-1,51 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 486,3 [M+H] ⁺ .
179		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (brs, 1H), 9,61 (brs, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,74-7,08 (m, 9H), 6,45-6,40 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,74-3,62 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 502,18 [M+H] ⁺ .

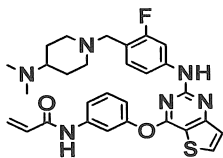
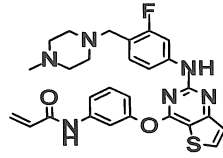
		0,12-0,07 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 541,4 [M+H] ⁺ .
186		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,43 (d, 3H), 7,19 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,48 (d, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,89 (d, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,46 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,91 (t, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,60 (s, 2H).
187		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,40 (m, 4H); MS (ESI+): m/z = 488,17 [M+H] ⁺ .
188		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,04 (m, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 3,70 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 447,64 [M+H] ⁺ .

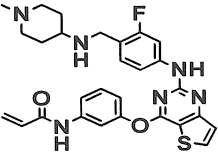
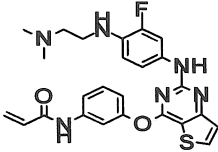
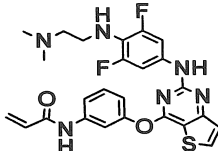
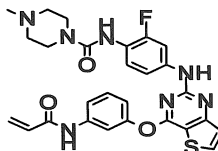
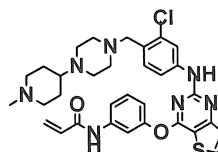
Bảng 5d

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
189		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (brs, 1H), 9,49 (brs, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59-7,47 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,03-7,00 (m, 3H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,31-6,29 (m, 1H), 5,79-5,92 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,16 (s, 2H); MS (ESI+): m/z = 511,11 [M+H] ⁺ .
190		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10,4 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,42 (q, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,60 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 433 [M+H] ⁺ .
191		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,31 (t, 3H), 5,74 (dd, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,30 (s, 6H); MS (ESI+): m/z = 460 [M+H] ⁺ .

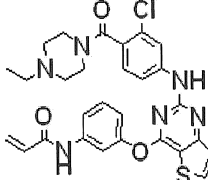
192		1H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,72 (d, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 4H), 1,58-1,55 (m, 4H), 1,01 (t, 3H);
193		1H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 9,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,94 (m, 4H), 1,15 (m, 6H); MS (ESI+): m/z = 504,2 [M+H] ⁺ .
194		1H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,10 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,50-6,33 (m, 2H), 5,78 (d, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,32 (s, 6H); MS (ESI+): m/z = 464,15 [M+H] ⁺ .
195		1H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,10 (d, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,59-7,42 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,43-6,38 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 3,59-3,57 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 6H), 2,09-1,92 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 1H); MS (ESI+): m/z = 533,21 [M+H] ⁺ .

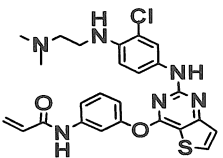
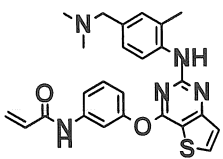
Bảng 5e

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
196		1H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,16 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,19-7,05 (m, 3H), 6,51-6,34 (m, 2H), 5,80 (dd, 1H), 3,49-3,45 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,41-2,01 (m, 9H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,69-1,42 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 547,22 [M+H] ⁺ .
197		1H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,33 (m, 8H), 2,08 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 519,2 [M+H] ⁺ .

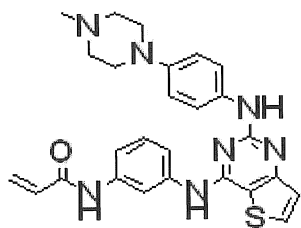
198		1H-NMR (300MHz, CD3OD) δ 8,11 (d, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,48-6,33 (m, 2H), 5,79-5,76 (m, 1H), 3,78-3,77 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15-1,89 (m, 4H), 1,53-1,49 (m, 2H); MS (ESI+): m/z = 533,21 [M+H]+.
199		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,35(s, 1H), 9,27(s, 1H), 8,27(m, 1H), 7,72(m, 1H), 7,57(m, 1H), 7,46(m, 1H), 7,35(m, 2H), 7,15(m, H), 7,06(m, 1H), 6,52(m, 2H), 6,43(m, 3H), 6,23(dd, 1H), 5,76(dd, 1H), 3,05(m, 2H), 2,44(m, 2H), 2,17(s, 3H); MS (ESI+): m/z = 493,2 [M+H]+.
200		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,33(s, 1H), 9,51(s, 1H), 8,29(d, 1H), 7,74(m, 1H), 7,46(m, 1H), 7,41(m, 1H), 7,37(m, 1H), 7,23(m, 2H), 7,05(m, H), 6,43(m, 1H), 6,21(dd, 1H), 5,75(dd, 1H), 4,30(m, 1H), 3,11(m, 2H), 2,33(t, 2H), 2,12(s, 6H); MS (ESI+): m/z = 511,2 [M+H]+.
201		1H-NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 10,39 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 3,41 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 2,24 (s, 3H); MS (ESI+): m/z = 548,2 [M+H]+.
202		1H-NMR (300MHz, CDCl3) δ 7,86 (d, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,65 (m, 8H), 2,26 (s, 3H), 1,90 (m, 4H), 1,45 (m, 4H); MS (ESI+): m/z = 618,2 [M+H]+.

Bảng 5f

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
203		1H-NMR (300MHz, CD3OD) δ 8,07 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 2,48 (dd, 2H), 2,44 (d, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,09 (t, 3H); MS (ESI+): m/z = 563,4 [M+H]+.

204		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,33(s, 1H), 9,22(s, 1H), 8,24(m, 1H), 7,75(m, 1H), 7,57(m, 1H), 7,42(m, 1H), 7,30(m, 2H), 7,14(m, H), 7,06(m, 1H), 6,52(m, 2H), 6,43(m, 3H), 6,23(dd, 1H), 5,76(dd, 1H), 3,05(m, 2H), 2,44(m, 2H), 2,17(s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 509,1$ [M+H] $^+$.
205		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 459,94$ [M+H] $^+$.

Ví dụ 206: Điều chế N-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)phenyl)acrylamit



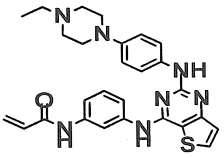
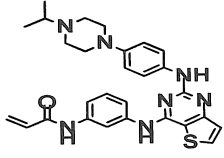
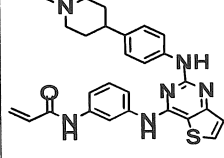
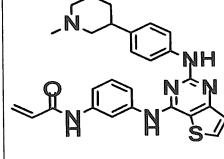
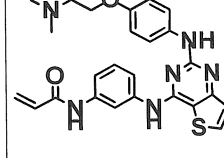
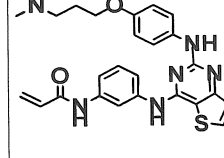
Quy trình của ví dụ 1 được thực hiện lặp lại chỉ khác là sử dụng 3-nitrobenzenamin (0,05mmol), thay vì 3-nitrophenol ở bước 3) của ví dụ 1, để thu được 5mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất cuối: 55%).

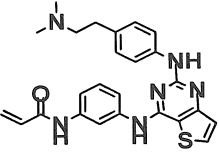
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 8,10 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,39 (m, 2H), 5,79 (d, 1H), 3,29 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2. 38 (s, 3H);

MS (ESI $^+$): $m/z = 486,2$ [M+H] $^+$.

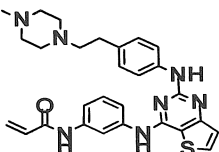
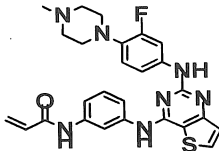
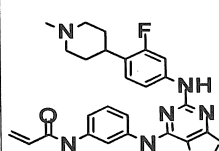
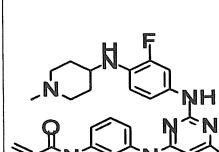
Quy trình của ví dụ 206 hoặc quy trình tương tự được thực hiện lặp lại chỉ khác là sử dụng các hợp chất amin khác nhau của Z-NH $_2$ (Z có cùng nghĩa như được xác định trong sáng chế), thay vì 5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-amin trong ví dụ 1, để thu được hợp chất nêu ở các đề mục của các ví dụ từ 207 đến 217 như được thể hiện trong các bảng 6a và 6b.

Bảng 6a

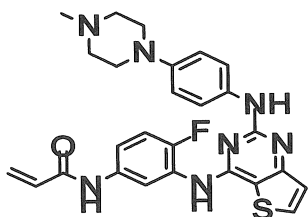
Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
207		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, NH), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (s, NH), 7,42 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,00 (d, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,75 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 500,2 [M+H]⁺.</p>
208		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, NH), 9,59 (s, NH), 8,80 (s, NH), 8,01 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,01 (br, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,61 (br, 4H), 1,01 (d, 6H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 514,2 [M+H]⁺.</p>
209		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,74 (dd, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,62 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 485,2 [M+H]⁺.</p>
210		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,66-7,65 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,51 (brs, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,23-7,21 (d, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 5,81-5,77 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,97-1,75 (m, 6H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 485,2 [M+H]⁺.</p>
211		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 3,95 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,19 (s, 6H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 475,2 [M+H]⁺.</p>
212		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,91 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,80 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 489,2 [M+H]⁺.</p>

213		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,19-7,18 (d, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,47-6,41 (m, 1H), 6,29-6,22 (m, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H), 2,67 (m, 4H), 2,38 (s, 6H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 459,1 [M+H]⁺.</p>
-----	---	---

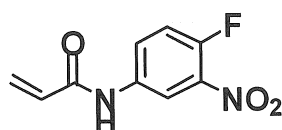
Bảng 6b

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
214		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,42-7,32 (4H), 7,24-7,22 (d, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,82-5,78 (m, 1H), 2,81-2,52 (m, 12H), 2,32 (s, 3H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 514,2 [M+H]⁺.</p>
215		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, NH), 9,50 (s, NH), 9,02 (s, NH), 8,00 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 2,91 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,13 (s, 3H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 504,2 [M+H]⁺.</p>
216		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, NH), 9,60 (s, NH), 9,21 (s, NH), 8,08 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,64 (m, 4H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 503,2 [M+H]⁺.</p>
217		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, NH), 9,49 (s, NH), 8,84 (s, NH), 8,02 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,40 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI+): m/z = 518,2 [M+H]⁺.</p>

Ví dụ 218: Điều chế N-(4-flo-3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit



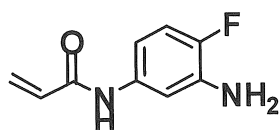
Bước 1): Điều chế N-(4-flo-3-nitro-phenyl)-acrylamit



4-flo-3-nitroanilin (2g, 12,81mmol) và natri bicacbonat (3,2g, 38,43mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (20ml) và nước cất (5ml), và acryloyl clorua (1,14ml, 14,09mmol) được bổ sung từ từ vào đó ở 0°C, và được khuấy trong 1 giờ. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etylaxetat và được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 74%).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 7,91(m, 1H), 7,54 (t, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,81(m, 1H);

Bước 2): Điều chế N-(3-amino-4-flo-phenyl)-acrylamit

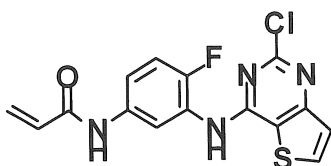


Sắt (2,65g, 47,59mmol) và dung dịch nước chứa axit clohydric 12N (0,31ml, 3,80mmol) được pha loãng trong dung dịch nước chứa etanol 50% (40ml) và được khuấy trong 1 giờ ở 100°C. Hợp chất (2,00g, 9,51mmol) thu được trong bước 1 được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 1 giờ ở 100°C. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thu được được lọc trên tầng ngăn của thiết bị lọc Xelit để loại bỏ sắt, và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng diclometan và được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được tách,

được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tách bằng sắc ký cột (n-hexan : etylaxetat (1:1, thể tích/thể tích)) để thu được 1,5g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,16 (s, 2H);

Bước 3): Điều chế N-(3-(2-clo-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flu-phenyl)-acrylamit



Hợp chất thu được ở bước 2) của ví dụ 1 và hợp chất (461mg, 2,22mmol) thu được trong bước 2) được hoà tan trong 1-propanol (5ml), và diisopropyletylamin (0,6ml, 3,33mmol) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 24 giờ ở 110°C . Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thu được được làm nguội đến 0°C để tạo ra chất rắn, và được lọc trong điều kiện áp suất giảm trong khi rửa bằng propanol. Chất rắn thu được được sấy khô trên trong điều kiện áp suất giảm để thu được 270mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 36%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 10,22(s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,76 (m, 1H);

Bước 4): Điều chế N-(4-flu-3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit

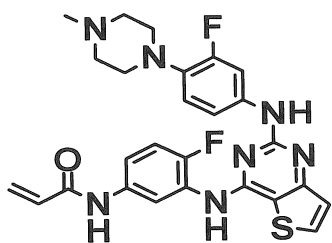
Hợp chất (100mg, 0,30mmol) thu được trong bước 3) được hoà tan trong 2-butanol (3ml), và 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)benzenamin (55mg, 0,28mmol) và axit trifloaxetic ($42 \mu\text{l}$?, 0,57mmol) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 5 giờ ở 100°C . Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etylaxetat và được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất

giảm. Phần cặn thu được được tách bằng sắc ký cột (đicloetan : metanol (10:1, thể tích/thể tích)) để thu được 77mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H);

MS (ESI $^+$): $m/z = 504,1$ [M+H] $^+$.

Ví dụ 219: Điều chế N-(4-flo-3-(2-(3-flo-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit

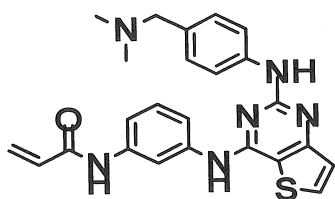


Quy trình tương tự với quy trình của bước 4) của ví dụ 218 được thực hiện chỉ khác là sử dụng 3-flo-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)anilin (0,03mmol), thay vì 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)benzenamin trong bước 4) của ví dụ 218, để thu được 8mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất cuối: 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 2,87 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 2,21 (s, 3H);

MS (ESI $^+$): $m/z = 522,2$ [M+H] $^+$.

Ví dụ 220: Điều chế N-(3-(2-(4-đimetylaminometyl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit



Quy trình tương tự với quy trình của bước 4) của ví dụ 218 được thực hiện chỉ khác là sử dụng N-(3-(2-clo-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)phenyl)acrylamit (0,67g, 1,94mmol) thu được ở các bước từ 1) đến 3) của ví dụ 218 và 4-((dimethylamino)metyl)anilin (0,29g, 1,94mmol) để thu được 0,69g hợp chất nêu ở các đề mục (hiệu suất: 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, 2H), 7,63 (dd, 3H), 7,55 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,30 (q, 1H), 5,74 (d, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,01 (s, 6H);

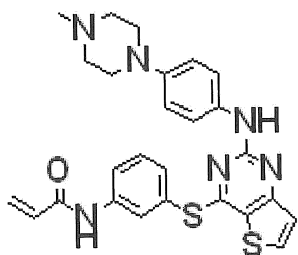
MS (ESI⁺): $m/z = 467,1$ [M+H]⁺.

Quy trình tương tự với quy trình của ví dụ 220 được thực hiện chỉ khác là sử dụng 4-(piperidin-1-yl)methylphenylamin và 2-metoxy-4-(piperidin-1-yl)methylphenylamin để thu được hợp chất nêu ở các đề mục của các ví dụ 221 và 222 như được thể hiện trong bảng 7.

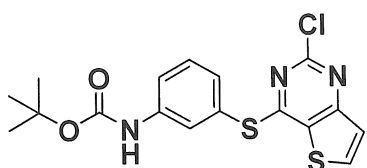
Bảng 7

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
221		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, NH), 8,32 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,88 (s, NH), 6,61 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,28 (br, 4H), 1,48 (br, 4H), 1,24 (br, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 485,2$ [M+H] ⁺ .
222		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, NH), 8,32 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,88 (s, NH), 6,61 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,28 (br, 4H), 1,48 (br, 4H), 1,24 (br, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 516,1$ [M+H] ⁺ .

Ví dụ 223: Điều chế N-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylthio)phenyl)acrylamit



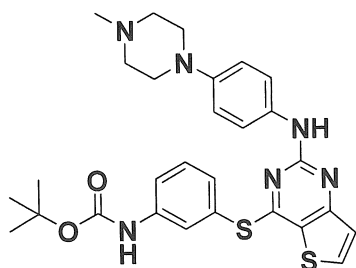
Bước 1): Điều chế tert-butyl 3-(2-clothieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylthio)phenylcarbamate



Hợp chất (1,1g, 5,32mmol) thu được ở bước 2) của ví dụ 1 được hoà tan trong N,N-đimetylsulfonamit (30ml), và tert-butyl-3-mercaptophenylcarbamate (1,2g, 5,32mmol) và xesi cacbonat (3,4g, 10,6mmol) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành phản ứng, nước cất được bổ sung vào hỗn hợp thu được để tạo ra chất rắn, và hỗn hợp thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm trong khi rửa bằng nước cất. Chất rắn thu được được sấy khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,5g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 1,54 (s, 9H).

Bước 2): Điều chế tert-butyl 3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylthio)phenylcarbamate

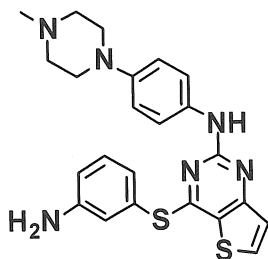


Hợp chất (1,5g, 3,72mmol) thu được trong bước 1) được hoà tan trong 2-butanol (30ml), và 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenamin (0,8g, 3,72mmol) và axit trifloaxetic (0,4ml, 3,72mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 10

giờ ở 100°C, khi hoàn thành phản ứng, được pha loãng bằng điclorometan và được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na₂SO₄ khan, và được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần lỏng còn lại được tách bằng sắc ký cột (điclorometan : metanol (20:1, thể tích/thể tích)) để thu được 1,0g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 46%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,28-7,21(m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Bước 3): Điều chế 4-(3-aminophenylthio)-N-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-amin



Hợp chất (1,0g, 1,82mmol) thu được trong bước 2) được hoà tan trong điclorometan (20ml), và axit trifloaxetic (10ml) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thu được được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và phần còn lại thu được được bazơ hóa (pH=8) bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trên để thu được 603mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 75%).

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7,96 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (m, 2H) 6,80 (d, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,65 (m, 4H).

Bước 4): Điều chế N-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylthio)phenyl)acrylamit

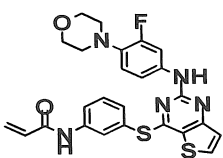
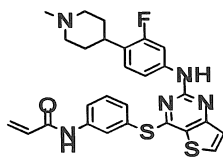
Quy trình tương tự với quy trình của bước 6) của ví dụ 1 được thực hiện chỉ khác là sử dụng hợp chất thu được trong bước 3), thay vì hợp chất thu được bước 5), để thu được 452mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,78 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H);

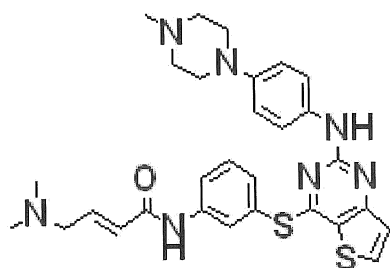
MS (ESI⁺): $m/z = 503,7$ [M+H]⁺.

Quy trình của ví dụ 223 hoặc quy trình tương tự được thực hiện lặp lại chỉ khác là sử dụng 3-flo-4-morpholin-4-ylphenylamin và 3-flo-4-(1-metyl-piperidin-4-yl)phenylamin, thay vì 54-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamin ở bước 2) của ví dụ 223, để thu được hợp chất nêu ở các đề mục của các ví dụ 224 và 225 như được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
224		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 3,70 (m, 4H), 2,85 (m, 4); MS (ESI ⁺): $m/z = 508,1$ [M+H] ⁺ .
225		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,48 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,83 (s, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 520,2$ [M+H] ⁺ .

Ví dụ 226: Điều chế (E)-4-(đimetylamino)-N-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylthio)phenyl)but-2-enamit



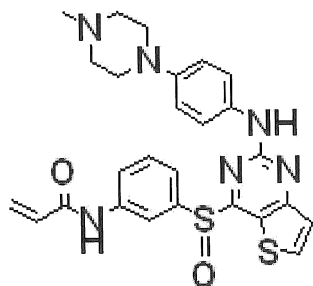
Hợp chất (40mg, 0,09mmol) thu được ở bước 2 của ví dụ 223 được hoà tan trong pyridin (1,5ml), và axit (E)-4-(đimetylamino)-2-butenoic hydroclorua (22mg,

0,14mmol) và N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (35mg, 0,18mmol) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 30 phút ở 80°C. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng hỗn hợp dung môi của clorofom : 2-propanol (3 : 1 (thể tích/thể tích)) và được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tách bằng sắc ký cột (điclometan : metanol = 6 : 1 (thể tích/thể tích)) để thu được 2mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 4%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,10 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,28 (d, 1H), 3,20 (d, 2H), 3,10 (t, 4H), 2,66 (t, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,17 (s, 6H);

MS (ESI⁺): m/z = 560,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 227: Điều chế N-(3-(2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylsulfinyl)phenyl)acrylamit

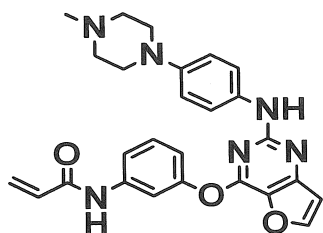


Hợp chất (11mg, 0,02mmol) thu được trong ví dụ 223 được hoà tan trong điclometan (1,0ml), và axit m-cloperoxybenzoic (20mg, 0,04mmol) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng clorofom và được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tách bằng sắc ký cột (điclometan : metanol = 6 : 1 (thể tích/thể tích)) để thu được 3,0mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 25%).

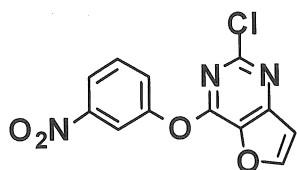
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8,08 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,76 (dd, 1H), 3,63-3,56 (m, 4H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,23 (s, 3H);

MS (ESI⁺): $m/z = 519,3$ [M+H]⁺.

Ví dụ 228: Điều chế N-(3-((2-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



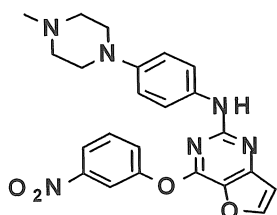
Bước 1): Điều chế 2-clo-4-(3-nitrophenoxy)-furo[3,2-d]pyrimidin



2,4-điclofuro[3,2-d]pyrimidin (6,4g, 33,9mmol) (xem: Công bố đơn quốc tế số WO 2008073785 và WO 2008152394) được hoà tan trong metanol (32ml), và 3-nitrophenol (5,7g, 40,6mmol) và diisopropyletylamin (12ml, 67,7mmol) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành phản ứng, chất rắn thu được được lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 6,3g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,27 (s, 1H);

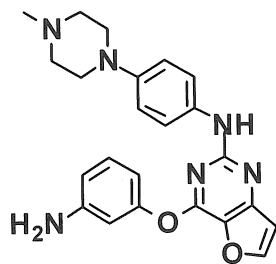
Bước 2): Điều chế N-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-(3-nitrophenoxy)-furo[3,2-d]pyrimidin-2-amin



Hợp chất (2,5g, 8,6mmol) thu được trong bước 1) được hoà tan trong 2-butanol (50ml), và 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)anilin (2,0g, 10,3mmol) và axit trifloaxetic (1,5ml, 8,6mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở 100°C, khi hoàn thành phản ứng, được pha loãng bằng điclometan và được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trên. Phần cặn thu được được tách bằng sắc ký cột (điclometan : metanol = 20 : 1 (thể tích/thể tích)) để thu được 2,0g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 53%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,79 (m, 4H), 3,14 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,37 (s, 3H);

Bước 3): Điều chế 4-(3-aminophenoxy)-N-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-furo[3,2-d]pyrimidin-2-amin



Sắt (1,3g, 22,4mmol) và dung dịch nước chứa axit clohydric 12N (2ml) được pha loãng trong dung dịch nước chứa etanol 50% (10ml) và được khuấy trong 10 phút ở 100°C. Hợp chất (2,0g, 4,5mmol) thu được trong bước 2) được hoà tan trong dung dịch nước chứa etanol 50% (10 ml), được bổ sung vào bình cầu trong đó sắt được hoạt hóa, và được khuấy trong 1 giờ ở 100°C. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thu được được lọc trên tầng ngăn của thiết bị lọc Xelit để loại bỏ sắt, và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng điclometan và được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,8g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất: 97%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,65 (m, 3H), 3,22 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H);

Bước 4): Điều chế N-(3-{2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-furo[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy}-phenyl)-acrylamit

Hợp chất (1,8g, 4,3mmol) thu được trong bước 3) và natri bicacbonat (1,1g, 23,0mmol) được pha loãng bằng tetrahydrofuran (20ml) và nước cất (5ml), và acryloyl clorua (0,4ml, 4,3mmol) được bổ sung từ từ vào đó ở 0°C, và được khuấy trong 30 phút. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng điclorometan và được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được lọc và chưng cất trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô. Phần cặn thu được được tách bằng sắc ký cột (clorofom : metanol = 20 : 1 (thể tích/thể tích)) để thu được 940mg hợp chất mong muốn (hiệu suất: 46%).

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,78 (m, 3H), 6,45 (m, 2H), 5,80 (d, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,35 (s, 3H);

MS (ESI⁺): m/z = 470,2 [M+H]⁺.

Quy trình của ví dụ 228 hoặc quy trình tương tự được thực hiện lặp lại chỉ khác là sử dụng các hợp chất amin khác nhau của Z-NH₂ (Z có cùng nghĩa như được xác định trong sáng chế), thay vì 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)benzenamin ở bước 2) của ví dụ 228, để thu được hợp chất nêu ở các đề mục của các ví dụ từ 229 đến 237 như được thể hiện trong các bảng 9a và 9b.

Bảng 9a

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
229		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,78 (m, 3H), 6,40 (m, 2H), 5,79 (d, 1H), 3,23 (m, 4H), 2,76 (m, 5H), 1,15 (d, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 498,2 [M+H] ⁺ .
230		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (s, 3H), 6,49 (m, 2H), 5,80 (d, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,01 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 457,1 [M+H] ⁺ .

231		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,47 (m, 2H), 5,83 (d, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,16 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 429,1 [M+H] ⁺ .
232		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,02 (d, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,40 (m, 2H), 5,76 (d, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,90 (d, 2H), 2,25 (d, 6H), 2,15 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,50 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 512,2 [M+H] ⁺ .
233		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,77 (d, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 451,1 [M+H] ⁺ .
234		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 7,64 (brs, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,29-6,25 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,02 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,35 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 501,2 [M+H] ⁺ .
235		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,77 (d, 1H), 2,99 (d, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,76 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 487,2 [M+H] ⁺ .

Bảng 9b

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
236		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (q, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,57 (t, 1H), 6,40 (m, 2H), 5,77 (q, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,32 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 476,2 [M+H] ⁺ .

Ví dụ bào chế 3

Chế phẩm tiêm chứa từng hợp chất trong số các hợp chất có công thức (I) thu được trong các ví dụ từ 1 đến 237 dưới dạng hoạt chất được bào chế bằng phương pháp thông thường dựa trên cơ sở phương thức của bảng 12, trong đó khi muối của hợp chất có công thức (I) được sử dụng, giá trị pH không được điều chỉnh bằng tay.

Bảng 12

Thành phần	Lượng/viên nén
Hoạt chất	20 mg
Dung dịch glucoza 5%	10 ml
HCl (1N)	được điều chỉnh đến độ pH 4

Ví dụ bào chế 4

Chế phẩm tiêm chứa từng hợp chất trong số các hợp chất có công thức (I) thu được trong các ví dụ từ 1 đến 237 dưới dạng hoạt chất được bào chế bằng phương pháp thông thường dựa trên cơ sở phương thức của bảng 13.

Bảng 13

Thành phần	Lượng/viên nén
Hoạt chất	20 mg
Polyetylen glycol 400	2 ml
Nước vô trùng	8 ml

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm ức chế đối với quá trình sinh trưởng của tế bào ung thư biểu hiện EGFR

Để nhận biết các hợp chất theo sáng chế thu được trong các ví dụ từ 1 đến 237 ức chế một cách có chọn lọc quá trình sinh trưởng của tế bào ung thư biểu hiện các thể đột biến EGFR so với EGFR kiểu dại (WT), thử nghiệm ức chế của các hợp chất theo sáng chế đối với sự sinh trưởng của tế bào ung thư được tiến hành như sau. Đối với thử nghiệm, dòng tế bào ung thư da, A431 biểu hiện quá mức EGFR kiểu dại (WT), dòng tế bào ung thư phổi, HCC827 trong khung của nó bị khuyết đoạn ở vị trí 19 exon trong tyrosin kinaza EGFR, và NCI-H1975 biểu hiện thể đột biến EGFR

L858R/T790M có tính kháng với chất ức chế EGFR đã phê chuẩn như Gefitinib hoặc Erlotinib được sử dụng.

Thử nghiệm ức chế của các hợp chất theo sáng chế đối với sự sinh trưởng của tế bào ung thư được tiến hành ở các dòng tế bào A431 (ATCC CRL-1555), HCC827 (ATCC CRL-2868) và NCI-H1975 (ATCC CRL-5908).

Dòng tế bào A431 được ủ trong DMEM glucoza cao (môi trường Eagle được cải biến Dulbecco) có bổ sung huyết thanh bào thai bò 10% (FBS) và penixilin/streptomycin 1% (Gibco BRL), và các dòng tế bào HCC827 và NCI-H1975 được ủ trong môi trường RPMI có bổ sung FBS 10%, penixilin/streptomycin 1% và natri pyruvat 1%.

Từng dòng tế bào ung thư được bảo quản trong thùng nitơ lỏng được làm tan nhanh ở 37°C, và được ly tâm để loại bỏ môi trường. Cặn tế bào thu được được trộn với môi trường nuôi cấy, được ủ trong bình nuôi cấy ở 37°C trong điều kiện CO₂ 5% trong thời gian từ 2 đến 3 ngày, và môi trường được loại bỏ. Các tế bào còn lại được rửa bằng DPBS (dung dịch nước muối đậm phosphat Dulbecco) và được tách khỏi bình cầu bằng cách sử dụng Tripsin-EDTA. Các tế bào đã tách được pha loãng bằng môi trường nuôi cấy đến nồng độ 1 X 10⁵ A431 tế bào/ml, chỉ khác là trong trường hợp các tế bào HCC827 và NCI-H1975, việc pha loãng được thực hiện đến 5 X 10⁴ tế bào/ml. 100 ul dung dịch tế bào đã pha loãng được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa 96 lỗ, và được ủ ở 37°C trong điều kiện CO₂ 5% trong 1 ngày. Các tế bào NCI-H1975 được để đối trong môi trường RPMI-1640 chứa FBS 0,1% và penixilin/streptomycin 1% để làm tối đa hoạt tính phản ứng của các tế bào đối với hợp chất thử nghiệm vào ngày tiếp theo.

Từng hợp chất thu được trong các ví dụ từ 1 đến 237 được hòa tan trong 99,5% dimethylsulfoxit (DMSO) đến nồng độ 25 mM. Trong trường hợp hợp chất thử nghiệm không tan trong DMSO, HCl 1% được bổ sung vào đó và xử lý trong bể nước 40°C trong 30 phút cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Dung dịch DMSO chứa hợp chất thử nghiệm được pha loãng bằng môi trường nuôi cấy đến nồng độ cuối 100 uM, và sau đó được pha loãng theo chuỗi 10 lần đến 10⁻⁶ uM (nồng độ cuối DMSO nhỏ hơn 1%).

Môi trường được loại bỏ khỏi mỗi lỗ của đĩa 96 lỗ. Và sau đó, 100 ul hợp chất dung dịch thử nghiệm được bổ sung vào mỗi lỗ giữ các tế bào nuôi cấy, và đĩa này được ủ ở 37°C trong điều kiện CO₂ 5% trong 72 giờ (chỉ khác là các tế bào NCI-H1975 được ủ trong 48 giờ). Sau khi loại bỏ môi trường ra khỏi đĩa này, 50 ul axit tricloaxetic 10% được bổ sung vào mỗi lỗ, và đĩa này được giữ ở 4°C trong 1 giờ để cố định các tế bào với đáy của đĩa này. Dung dịch axit tricloaxetic 10% bổ sung được loại bỏ khỏi mỗi lỗ, đĩa này được sấy khô, 100 ul dung dịch thuốc nhuộm SRB (Sulforhodamin-B) ở nồng độ 0,4% được hòa tan trong 1% axit axetic được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được phản ứng trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ dung dịch thuốc nhuộm, đĩa này được rửa bằng nước, và lỗ được làm khô. Khi dung dịch thuốc nhuộm không được loại bỏ một cách hiệu quả bằng nước, 1% axit axetic được sử dụng. 150 ul bazơ trisma 10 mM được bổ sung vào mỗi lỗ, và độ hấp phụ ở bước sóng 540 nm được xác định bằng thiết bị đọc vi đĩa. Trong trường hợp NCI-H1975, khả năng sống sót của tế bào được xác định là độ hấp phụ ở bước sóng 490nm bằng cách sử dụng dung dịch Celltiter 96 Water One (MTS, promega).

GI₅₀, nồng độ mà tại đó xảy ra 50% ức chế, được đánh giá dựa trên cơ sở sự khác nhau giữa mật độ cuối của các tế bào thử nghiệm và mật độ ban đầu của các tế bào được ủ trong lỗ không được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm được xem là 100%. Việc tính toán GI₅₀ và phân tích kết quả được thực hiện bằng cách sử dụng Microsoft Excel, và kết quả được thể hiện trong các bảng từ 14a đến 14f. Trong đó, A có nghĩa là GI₅₀ ≤ 50 nM, B có nghĩa là GI₅₀ nằm trong khoảng 50 đến 100 nM, C có nghĩa là GI₅₀ nằm trong khoảng 100-1000 nM, và D có nghĩa là GI₅₀ ≥ 1000 nM.

Bảng 14a

GI ₅₀			
Ví dụ	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
1	A	A	D
2	B	B	D
3	A	A	D
4	B	B	D
6	B	A	-
7	A	A	-
8	A	A	D
9	A	A	-
10	A	A	C
11	A	A	C
12	A	A	-
13	A	A	C
14	A	B	-
15	A	A	-
16	B	A	-
17	A	A	-
18	A	A	-
22	A	B	-
23	B	A	D
24	A	B	D
25	B	B	-
26	A	A	D
27	A	A	-
28	B	A	-
29	B	A	D
30	C	A	D
31	A	A	D
32	A	A	D
35	A	A	-
36	B	A	-

Bảng 14b

GI ₅₀			
Ví dụ	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
37	C	A	D
38	A	A	-
40	A	B	
41	A	A	-
42	A	A	D
45	A	A	-
46	A	A	-
47	A	A	-
48	A	A	D
49	A	A	-
50	A	C	D
51	A	A	D
52	A	A	D
53	A	A	D
54	A	A	D
55	A	A	-
56	B	A	-
57	A	C	-
59	A	C	-
60	C	C	-
61	B	A	-
62	A	A	D
65	A	A	D
66	A	A	D
69	B	A	-
71	B	A	-
72	A	A	-
76	A	B	D
77	A	A	-
78	B	B	-

79	A	C	-
80	A	A	D

Bảng 14c

GI ₅₀			
Ví dụ	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DeIE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
82	A	A	D
83	A	A	C
84	B	B	-
90	A	A	D
92	A	A	-
93	B	B	-
94	A	A	D
95	A	A	-
97	B	A	-
98	A	A	-
99	B	A	D
100	A	A	D
102	A	B	-
103	C	A	-
106	B	A	-
107	A	A	D
108	B	B	-
109	A	A	D
111	B	A	-
112	A	A	D
114	B	A	-
115	A	A	-
116	A	A	-
117	A	B	-
118	A	B	-
119	A	A	-
120	A	A	D

121	B	A	-
122	A	A	D
123	B	B	-
124	A	A	-
125	A	A	D

Bảng 14d

GI ₅₀			
Ví dụ	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
126	A	A	-
127	A	A	-
128	A	A	D
129	A	A	D
130	A	A	-
131	B	A	-
132	A	A	-
133	A	A	-
134	A	A	-
135	B	A	-
136	A	A	-
138	A	A	-
139	A	A	-
140	B	B	-
142	A	A	D
143	B	A	-
144	A	B	-
148	A	A	-
154	B	B	-
156	A	B	-
158	A	C	D
159	A	A	D
160	A	A	-
165	A	A	D

167	A	A	D
168	A	A	D
169	A	B	-
172	B	A	-
173	A	A	C
174	A	A	-
175	A	A	-
176	A	A	D

Bảng 14e

GI ₅₀			
Ví dụ	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
178	A	A	D
180	A	A	D
181	A	A	D
182	A	A	D
183	A	A	D
184	A	A	D
185	A	A	D
186	A	A	D
187	B	A	D
189	A	A	D
190	A	A	-
191	A	A	-
196	A	B	-
197	A	A	-
199	A	A	D
201	A	B	-
202	B	A	-
203	A	A	D
205	A	A	-
206	A	A	D
207	A	A	-

208	A	A	-
209	A	A	-
210	A	A	-
211	A	A	-
212	B	B	-
213	B	A	-
214	B	A	-
215	A	A	-
216	A	A	-
217	A	B	-
218	A	B	D

Bảng 14f

GI ₅₀			
Ví dụ	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
219	A	A	D
220	A	A	-
221	A	A	-
222	B	B	-
223	A	A	D
224	A	A	-
225	A	A	-
228	A	A	C
229	A	A	C
232	B	B	-
234	A	A	D
235	A	A	-
237	A	A	D
Erlotinib	A	D	B
Lapatinib	C	D	B
BIBW2992	A	A	A

Như được thể hiện các bảng từ 14a đến 14f, phần lớn hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chống bệnh ung thư tuyệt vời bằng cách ức chế chọn lọc quá trình sinh trưởng của các tế bào bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) HCC827 và NCI-H1975 biểu hiện các thể đột biến EGFR (GI_{50} = A hoặc B), mà không có hoạt tính chống ung thư đối với tế bào A431 biểu hiện EGFR WT (GI_{50} = D). Các cơ chế ức chế các hợp chất theo sáng chế như vậy rất khác với các cơ chế ức chế tyrosin kinaza EGFR mua trên thị trường (ví dụ, Erlotinib và Lapatinib) hoặc các nguyên liệu đang được phát triển (BIBW2992).

Như được thể hiện trong bảng 14f, Erlotinib là chất ức chế EGFR thế hệ thứ nhất rất hiệu quả trong việc ức chế quá trình sinh trưởng của các dòng tế bào NSCLC biểu hiện các thể đột biến EGFR (HCC827, GI_{50} = A), trong khi nó lại không có hoạt tính ức chế với các dòng tế bào NSCLC biểu hiện đột biến điểm EGFR T790M (NCI-H1975, GI_{50} = D). Ngoài ra, Lapatinib có bán trên thị trường ức chế cả EGFR và HER-2, chất này có hoạt tính ức chế kém (HCC827, GI_{50} = C) hoặc không có hoạt tính ức chế (NCI-H1975, GI_{50} = D) với các dòng tế bào NSCLC. Ngoài ra, chất ức chế không thuận nghịch có cấu trúc quinazolin, BIBW2992 (Boehringer Ingelheim, hiện đang trong giai đoạn pha III, có hoạt tính ức chế mạnh với pan-HER và ức chế một cách hiệu quả toàn bộ các dòng tế bào ung thư được bộc lộ trong các bảng từ 14a đến 14f bao gồm dòng tế bào A431 (GI_{50} = A). Tuy nhiên, chất ức chế không thuận nghịch như vậy có cấu trúc quinazolin có thể gây ra các tác dụng phụ bất lợi nghiêm trọng (ví dụ, bệnh tiêu chảy, chứng phát ban da và giảm cân) khi được điều trị với lượng để ức chế EGFR T790M, và vì vậy, vẫn cần phát triển thuốc an toàn để khắc phục các vấn đề về sự phát triển tính kháng của EGFR T790M. Vì vậy, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế tăng cao với các thể đột biến EGFR bao gồm EGFR T790M, nhưng không có hoạt tính ức chế với EGFR WT được biểu hiện ở tế bào bình thường, cho thấy các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc chống bệnh ung thư an toàn và hiệu quả hơn với bệnh nhân NSCLC.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm ức chế hoạt tính của EGFR WT và L858R/T790M kinaza

Hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế thu được trong các ví dụ từ 1 đến 237 với EGFR WT và EGFR L858R/T790M kinaza được xác định bằng cách sử dụng kit thử nghiệm z-lyte kinaza (Invitrogen, PV3191). Kinaza được sử dụng trong thử nghiệm được mua từ Invitrogen.

Từng hợp chất thu được trong các ví dụ từ 1 đến 237 được pha loãng đến nồng độ 10 mM trong dung dịch DMSO, và dung dịch chứa 4% DMSO được điều chế từ đó và được pha loãng đến nồng độ nằm trong khoảng từ 1 uM đến 0,0001 uM. Sau đó, giá trị K_d ước lượng của mỗi kinaza được tính toán, và được pha loãng bằng cách sử dụng dung dịch đệm kinaza (50 mM HEPES (PH 7,4), 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA và 0,01% BRIJ-35) đến nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 100 ng/thử nghiệm. Thử nghiệm được tiến hành trong các đĩa polystyren đáy bằng 384 lỗ. 5 ul của dung dịch pha loãng của từng hợp chất được bổ sung vào mỗi lỗ, và 10 ul của hỗn hợp chứa cơ chất peptit và kinaza ở nồng độ thích hợp và 5 ul của dung dịch ATP 5~300 uM được bổ sung lần lượt vào đó và đĩa này được ủ trong máy lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Sau 60 phút, 10 ul chất phản ứng tạo màu được bổ sung vào hỗn hợp thu được để khơi mào sự phát huỳnh quang phản ứng cơ chất peptit và dung dịch kết thúc được bổ sung vào đó để kết thúc phản ứng. Giá trị huỳnh quang của mỗi lỗ được xác định bằng máy đo phát huỳnh quang (Molecular Device) ở bước sóng 400 nm (bộ lọc kích thích) và 520 nm (bộ lọc phát xạ). Hoạt tính ức chế của các hợp chất thử nghiệm với kinaza được xác định là tỷ lệ phần trăm phosphoryl hoá (%) so với nhóm kiểm chứng, theo quy trình sử dụng kit, và đo đối với IC_{50} , nồng độ của trục x tại đó quan sát được 50% ức chế. Việc tính toán IC_{50} và phân tích kết quả được thực hiện bằng cách sử dụng Microsoft Excel. Kết quả được thể hiện trong bảng 15. Trong đó, A có nghĩa là $IC_{50} \leq 50$ nM, B có nghĩa là IC_{50} nằm trong khoảng 50 đến 100 nM, C có nghĩa là IC_{50} nằm trong khoảng 100 đến 1000 nM, và D có nghĩa là $IC_{50} \geq 1000$ nM.

Bảng 15

IC ₅₀		
Ví dụ	EGFR WT	EGFR L858R/T790M
1	C	A
2	D	A
48	C	A
115	D	A
122	D	A
206	C	A
215	D	A
Erlotinib	A	C
Lapatinib	B	D
BIBW2992	A	A

Như được thể hiện trong bảng 15, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế tương đối thấp với EGFR WT liên quan đến các tác dụng bất lợi (IC₅₀= C hoặc D), trong khi nó có hoạt tính ức chế tuyệt vời với thể đột biến EGFR L858R/T790M mà có tính kháng với chất ức chế EGFR mua trên thị trường (IC₅₀= A). Giống như kết quả từ ví dụ thử nghiệm 1, cơ chế ức chế các hợp chất theo sáng chế như vậy rất khác với cơ chế ức chế tyrosin kinaza EGFR của các chất mua trên thị trường (ví dụ, Erlotinib và Lapatinib) hoặc các nguyên liệu đang được phát triển (BIBW2992) ức chế mạnh EGFR WT (IC₅₀= A hoặc B). Vì vậy, các hợp chất theo sáng chế là thuốc hiệu quả và an toàn dùng được cho bệnh nhân NSCLC thể hiện bởi hoạt tính ức chế tuyệt vời một cách hiệu quả với các thể đột biến EGFR bao gồm EGFR T790M mà không có hoạt tính ức chế với EGFR WT được biểu hiện ở tế bào bình thường.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm ức chế hoạt tính của BTK và JAK3 kinaza

Hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế thu được trong các ví dụ từ 1 đến 237 với lần lượt BTK và JAK3 kinaza được xác định. Quy trình của ví dụ thử nghiệm 2 được thực hiện lặp lại chỉ khác là BTK và JAK3 kinaza (Invitrogen) được sử dụng thay vì EGFR kinaza. Kết quả được thể hiện trong các bảng từ 16a đến 16c.

Trong đó, A có nghĩa là IC₅₀ ≤ 50 nM, B có nghĩa là IC₅₀ nằm trong khoảng 50

đến 100 nM, C có nghĩa là IC_{50} nằm trong khoảng 100 đến 1000 nM, và D có nghĩa là $IC_{50} \geq 1,000$ nM.

Bảng 16a

IC ₅₀		
Ví dụ	BTK	JAK3
1	A	A
3	A	B
7	A	B
9	A	A
11	A	A
21	A	B
28	A	A
29	A	A
36	B	B
40	B	B
41	B	B
42	A	B
44	B	B
47	B	B
48	A	A
50	A	B
51	A	B
53	A	A
55	B	A
57	A	B
59	A	B
62	A	A
66	A	B
67	A	A
68	B	A
70	A	A
72	A	A
73	A	B
74	A	B
79	A	A

Bảng 16b

IC ₅₀		
Ví dụ	BTK	JAK3
82	A	A
83	A	A
85	A	A
88	B	B
89	A	B
91	A	B
95	B	B
99	A	B
103	A	A
104	A	A
105	B	A
125	A	A
127	B	B
129	A	A
130	B	A
141	A	B
142	A	A
145	A	A
146	B	B
148	A	B
151	B	B
152	A	B
154	A	B
169	A	B
173	A	A
174	A	B
177	A	A
179	A	A
180	A	A
181	A	A

Bảng 16c

IC ₅₀		
Ví dụ	BTK	JAK3
182	A	B
183	B	B
187	B	B
199	A	A
203	A	B
219	A	A
223	A	A
228	A	A
229	A	A
232	A	A
233	A	A
237	A	A

Như được thể hiện trong các bảng từ 16a đến 16c, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế tuyệt vời với BTK và JAK kinaza (IC₅₀= A hoặc B).

Ví dụ thử nghiệm 4: Thử nghiệm ức chế hoạt tính của BMX, ITX và RLK kinaza

Hợp chất thu được trong ví dụ 1 được đo về hoạt tính ức chế của nó với kinaza thuộc họ TEC, tức là, BMX, ITK, TEX và RLK. Việc đo được thực hiện giống quy trình trong ví dụ 2, chỉ khác là sử dụng enzym BMX, ITK, TEC và RLK (Invitrogen) thay vì enzym EGFR. Kết quả được thể hiện trong bảng 17. Chữ cái 'A' trong bảng nghĩa là IC₅₀ ≤ 50 nM, 'B' nghĩa là IC₅₀ nằm trong khoảng từ 50 đến 100 nM, 'C' nghĩa là IC₅₀ nằm trong khoản từ 100 đến 1000 nM, và 'D' nghĩa là IC₅₀ ≥ 1000 nM.

Bảng 17

IC ₅₀			
Ví dụ	BMX	ITK	RLK
1	A	B	A

Như được thể hiện trong bảng 17, hợp chất của ví dụ 1 theo sáng chế ức chế một cách hiệu quả kinaza thuộc họ TEC như BTK, BMX, ITK, và RLK kinaza ($IC_{50} = A$ hoặc B).

Ví dụ thử nghiệm 5: Thử nghiệm hiệu quả chống bệnh ung thư ở chuột trụi lông được ghép ngoại lai với các tế bào ung thư NCI-H1975

Hợp chất theo sáng chế (ví dụ 2) được thử nghiệm về hiệu quả chống bệnh ung thư và độc tính của nó ở chuột trụi lông được ghép ngoại lai với các tế bào ung thư NCI-H1975 có tính kháng với Erlotinib mà đã được phê chuẩn để điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, do có đột biến điểm EGFR T790M. Để đánh giá hiệu quả chống bệnh ung thư và độc tính của hợp chất theo sáng chế, BIBW2992 (Boehringer Ingelheim), hiện có hoạt tính kháng tuyệt vời với bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ và đang được phát triển một cách tích cực, cũng được sử dụng trong thử nghiệm.

Tế bào NCI-H1975 (tế bào ung thư phổi) được mua từ American Type Culture Collection (ATCC). Sau khi tạo thành khối u bằng cách tiêm dưới da 1×10^8 tế bào/0,3ml huyền phù tế bào khối u lên lưng chuột nhắt, thực hiện đặt ống thông và sử dụng khối u ở ít nhất thể hệ thứ ba trong thử nghiệm.

Trong thử nghiệm, khối u ở thể hệ thứ sáu được tách ra từ một cá thể được cắt thành kích thước 30mg, và cấy dưới da vào sườn bên phải của chuột nhắt bằng cách sử dụng dùi chọc cỡ 12. Thể tích khối u (V) được tính toán từ phương trình 1 sau khi đo đường kính dài (L) và đường kính ngắn (S) bằng cách sử dụng thước cặp hai lần một tuần trong 18 ngày thử nghiệm. Tất cả các nguyên liệu thử nghiệm được dùng qua đường miệng 1 lần 1 ngày trong tổng 10 ngày, và tỷ lệ ức chế phát triển khối u (IR: tỷ lệ ức chế phát triển khối u (%)) được tính toán dựa trên cơ sở nhóm kiểm chứng được dùng chất dẫn thuốc) và mức giảm cân tối đa (mBWL: mức giảm cân tối đa được tính toán dựa trên cơ sở thể trọng ngay trước khi dùng) được tính toán bằng cách sử dụng các phương trình 2 và 3 sau. Kết quả được thể hiện trong bảng 6 và các fig. 1 và 2.

Phương trình 1

$$V = L \times S^2/2$$

trong đó, L là đường kính dài và S là đường kính ngắn.

Phương trình 2

$$IR (\%) = (1 - (\text{RTG của nhóm điều trị nguyên liệu thử nghiệm}) / (\text{RTG của nhóm kiểm chứng})) \times 100$$

trong đó, RTG là mức phát triển khối u tương đối, là trị số trung bình của thể tích khối u vào ngày cụ thể dựa trên cơ sở thể tích khối u trung bình hằng ngày.

Phương trình 3

$$mBWL (\%) = (1 - (\text{thể trọng trung bình vào ngày } x / \text{thể trọng trung bình ngay trước khi dùng})) \times 100$$

trong đó, ngày x là ngày mà giảm cân đạt lớn nhất trong quá trình thử nghiệm.

Bảng 18 sau là các kết quả về IR và mBWL ở mô hình NCI-H1975 in vivo.

Bảng 18

Hợp chất	BIBW2992	Ví dụ 2
Liều dùng	50 mg/kg	70 mg/kg
IR ¹⁾	77%	75%
mBWL ²⁾	9,1%	-7,6%

1) được đo vào ngày thứ 16 sau khi dùng;

2) được đo vào ngày thứ 10 sau khi dùng.

Hợp chất theo sáng chế không ức chế EGFR WT và có hoạt tính tuyệt vời với thể đột biến EGFR đặc hiệu với bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (thể đột biến hoạt động: EGFR DelR746_A750, EGFR L858R; đột biến tập nhiễm: EGFR T790M). Như được thể hiện trong bảng 18 và các fig 1 và 2, chất ức chế EGFR có hiệu lực tương đương với BIBW2992 ở NCI-H1975, mô hình động vật khó thể hiện hiệu lực nhất (IR = 77% và 75%), trong khi nó không có các tác dụng phụ bất lợi bất kỳ do tác động dược lý như các bệnh viêm da và giảm cân (BIBW2992: giảm cân 9,1%, Ví dụ 2: tăng cân 7,6% với liều lượng điều trị tương đương). Các kết quả thử nghiệm này cho thấy các hợp chất theo sáng chế ức chế quá trình phát triển của bệnh ung thư và tính kháng thuốc gây ra bởi đột biến của EGFR một cách có chọn lọc và một cách hiệu quả trong khi vẫn không gây ra các tác dụng phụ bất lợi.

Ví dụ thử nghiệm 6: ức chế bệnh khớp gây ra bởi collagen ở chuột nhắt

Để đánh giá hiệu lực của hợp chất theo sáng chế đối với bệnh viêm khớp dạng thấp, hợp chất này được đưa vào thử nghiệm ức chế bệnh khớp ở mô hình bệnh khớp do collagen (CIA) gây ra. Mô hình CIA này được sử dụng rộng rãi, là mô hình bệnh khớp tự miễn điển hình, bệnh khớp được gây ra bằng cách tiêm hỗn hợp chứa collagen typ II và tá dược miễn dịch vào chủng chuột nhắt đặc hiệu có phức hợp tương thích mô chính (MHC) nhóm II với H-2^q hoặc H-2^r và do đó các tế bào CD4⁺ T và các tế bào B đáp ứng đặc hiệu với collagen typ II được hoạt hóa bất thường.

Chuột nhắt đực DBA/1J (8 tuần tuổi) được gây miễn dịch lần thứ nhất bằng cách tiêm trong da 0,7ml huyền phù lỏng trong đó một thể tích bằng 2 mg/ml collagen typ II được nhũ hóa trong 4 mg/ml tá chất Freund hoàn chỉnh có bổ sung vi khuẩn bệnh lao. Sau 21 ngày, chuột nhắt được gây miễn dịch lần thứ hai bằng cách tiêm như nêu trên, chỉ khác là sử dụng huyền phù lỏng trong đó một thể tích bằng 2 mg/ml collagen typ II được nhũ hóa trong tá chất Freund không hoàn chỉnh không chứa vi khuẩn bệnh lao. Sau 1 tuần gây miễn dịch lần thứ hai, chuột nhắt được đánh giá về điểm lâm sàng dựa trên cơ sở bảng 10 và bảy con chuột được chia nhóm sao cho mức trung bình của nhóm thử nghiệm nằm trong khoảng từ 1 đến 2. Các mẫu thử nghiệm và chất dẫn thuốc của các nồng độ đã định được dùng qua đường miệng với lượng là 10ml cho mỗi thể trọng trong 14 ngày hằng ngày bằng cách sử dụng Sonde. Điểm lâm sàng của bệnh khớp (David D Brand et al., Nature Protocol. 2(5), 1269, 2007) được đánh giá ba lần một ngày.

Hợp chất của ví dụ 1 làm giảm chứng phù và phản ứng ban đỏ cho đến ngày cuối (14 ngày) của thử nghiệm ở các nhóm được tiêm 10 mg/kg và 30 mg/kg so với nhóm kiểm chứng, và giảm một cách đáng kể chứng phù, viêm và phản ứng ban đỏ ở nhóm được tiêm 30 mg/kg (Fig. 3).

Như được thể hiện trong các Bảng 16a, 16b và 16c và Fig. 3, hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính của BTK và JAK3 kinaza, và việc ức chế bệnh phù, viêm và phản ứng ban đỏ bị gây ra cũng như các giá trị kháng thể kháng collagen ở mô hình CIA của bệnh khớp tự miễn dịch, so với nhóm kiểm chứng, và cũng làm giảm sự tạo thành màng máu mất hột trong thử nghiệm mô bệnh học. Các kết quả trên đây ở mô hình

loài gặm nhấm bị bệnh khớp cho thấy hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra hiệu quả lâm sàng cho bệnh nhân mắc bệnh viêm khớp dạng thấp.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế làm giảm một cách đáng kể quá trình tiết interleukin-6 (IL-6) và TNF- α ở các tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người (PBMCs) và sự phong phú của tế bào đơn nhân lách chuột nhất ở các tế bào lympho T, các tế bào lympho B, hồng cầu và đại thực bào sau khi điều trị bằng phorbol-12-myristat-13-axetat (PMA), ngưng kết tổ hồng cầu thực vật (PHA), ionomyxin, và các tế bào khác làm tăng sinh tế bào lympho, so với nhóm kiểm chứng. Điều này chứng minh rằng hợp chất theo sáng chế ức chế quá trình hoạt hóa của tế bào lympho.

Bảng 19

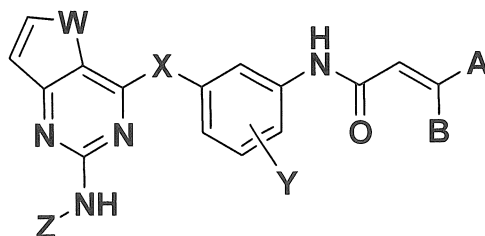
Đánh giá điểm lâm sàng của bệnh khớp

Tỷ lệ	Dấu hiệu
0	Không có hiện tượng phù và phản ứng ban đỏ ở chân, mắt cá chân, và các khớp của mắt cá chân
1	Phản ứng ban đỏ và hiện tượng phù nhẹ ở mắt cá chân hoặc các khớp của mắt cá chân
2	Phản ứng ban đỏ và hiện tượng phù nhẹ nói chung từ các khớp của mắt cá chân đến mắt cá chân
3	Phản ứng ban đỏ và bệnh phù từ các khớp của mắt cá chân đến các khớp của ngón chân
4	Hiện tượng phù nặng hoặc liệt cứng tứ chi ở toàn bộ các khớp, chân và ngón chân

Mặc dù sáng chế đã được mô tả với các phương án cụ thể trên đây, nhưng cần hiểu rằng chuyên gia trong lĩnh vực này có thể thực hiện các cải biến và thay đổi khác nhau với sáng chế mà vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dựng của nó:



(I)

trong đó,

W là S;

X là O, NH, S, SO hoặc SO₂;

Y là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆alkoxy;

mỗi A và B độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc đi-(C₁₋₆alkyl)aminometyl;

Z là aryl hoặc heteroaryl có một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylcacbonyl, C₁₋₆alkoxycacbonyl, đi-(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkoxycacbonyl, amino, C₁₋₆alkylamino, đi(C₁₋₆alkyl)amino, carbamoyl, C₁₋₆alkylcarbamoyl, đi(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, đi(C₁₋₆alkyl)amino-C₂₋₆alkylcarbamoyl, sulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfamoyl, đi(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, đi-(C₁₋₆alkyl)aminoC₂₋₆alkylsulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, đi-(C₁₋₆alkyl)phosphonyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxycacbonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfonylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfinylC₁₋₆alkyl, đi-(C₁₋₆alkyl)phosphonylC₁₋₆alkyl, hydroxyC₂₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₂₋₆alkoxy, aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylaminoC₁₋₆alkyl, đi(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, đi-(C₁₋₆alkyl)aminoaxetyl, aminoC₂₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylaminoC₂₋₆alkoxy, đi-(C₁₋₆alkyl)amino-C₂₋₆alkoxy, hydroxyC₂₋₆alkylamino, C₁₋₆alkoxyC₂₋₆alkylamino, amino-C₂₋₆alkylamino, C₁₋₆alkylaminoC₂₋₆alkylamino, đi(C₁₋₆alkyl)amino-C₂₋₆alkylamino, heteroaryl dị vòng, oxy dị vòng, thio dị vòng, sulfinyl dị vòng, sulfonyl dị vòng, sulfamoyl dị vòng, C₁₋₆alkyl dị vòng, C₁₋₆alkoxy dị vòng, amino dị vòng, C₁₋

6alkylamino dị vòng, aminoC₁₋₆alkyl dị vòng, cacbonyl dị vòng, C₁₋₆alkyl cacbonyl dị vòng, cacbonylC₁₋₆alkyl dị vòng, C₁₋₆alkylthio dị vòng, C₁₋₆alkylsulfinyl dị vòng, C₁₋₆alkylsulfonyl dị vòng, aminocacbonyl dị vòng, C₁₋₆alkylamino cacbonyl dị vòng, aminocacbonylC₁₋₆alkyl dị vòng, carboxamido dị vòng, và C₁₋₆alkylcarboxamido dị vòng;

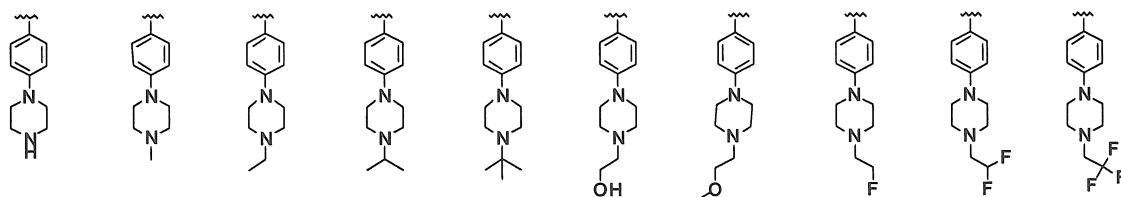
aryl là nhân thơm một vòng hoặc hai vòng C₆₋₁₂;

mỗi heteroaryl độc lập để chỉ nhân dị vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 12 cạnh có một hoặc nhiều N, O hoặc S;

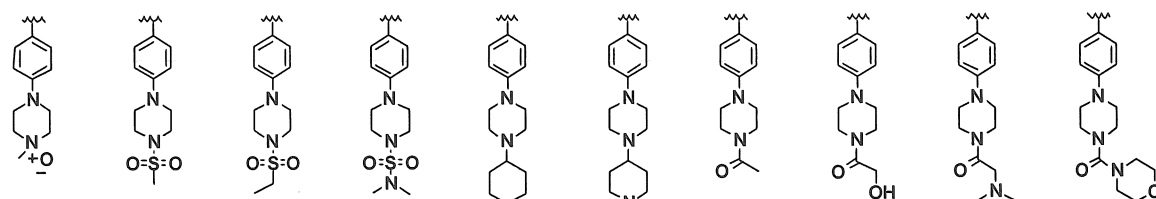
mỗi dị vòng độc lập là nhân dị vòng hoặc hai vòng có 3 đến 12 cạnh no hoặc không no một phần có một hoặc nhiều N, O, S, SO hoặc SO₂, trong đó nguyên tử cacbon tạo thành dị vòng tùy ý có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆alkyl, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxycacbonyl, C₁₋₆alkoxy, amino, C₁₋₆alkylamino, đi(C₁₋₆alkyl)amino, đi(C₁₋₆alkyl)amino-C₁₋₆alkyl, đi(C₁₋₆alkyl)aminocacbonyl, dị vòng, C₁₋₆alkyl dị vòng, và heteroaryl, và trong đó, với điều kiện dị vòng này tùy ý bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử nitơ này tùy ý có phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, C₁₋₆alkyl, monohalogenoC₁₋₆alkyl, dihalogenoC₁₋₆alkyl, trihalogenoC₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, hydroxyC₂₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyC₂₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcacbonyl, hydroxy-C₁₋₆alkylcacbonyl, C₁₋₆alkoxycacbonyl, carbamoyl, C₁₋₆alkylcarbamoyl, đi-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, sulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfamoyl, đi(C₁₋₆alkyl)sulfamoyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, aminoC₂₋₆alkyl, C₁₋₆alkylaminoC₂₋₆alkyl, đi(C₁₋₆alkyl)amino-C₂₋₆alkyl, đi(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkylcacbonyl, dị vòng, oxy dị vòng, thio dị vòng, sulfinyl dị vòng, sulfonyl dị vòng, C₁₋₆alkyl dị vòng, cacbonyl dị vòng, C₁₋₆alkyl cacbonyl dị vòng, C₁₋₆alkylsulfinyl dị vòng, và C₁₋₆alkylsulfonyl dị vòng (trong đó, khi nguyên tử nitơ tạo thành amin bậc ba thì nó tùy ý là dạng N-oxit); và

tùy ý, C₁₋₆alkyl là gốc không no một phần hoặc có gốc C₃₋₆cycloalkyl, và nguyên tử cacbon trong dị vòng có mặt ở dạng cacbonyl.

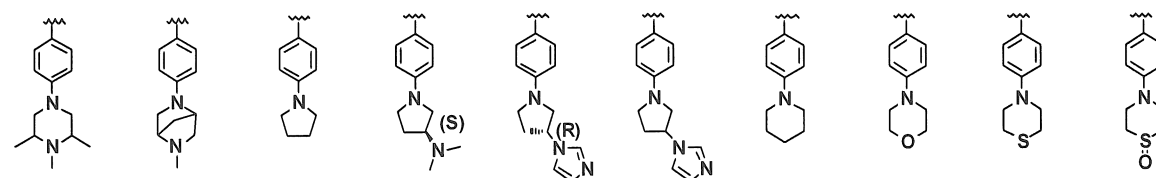
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm các gốc có công thức từ Z1 đến Z203:



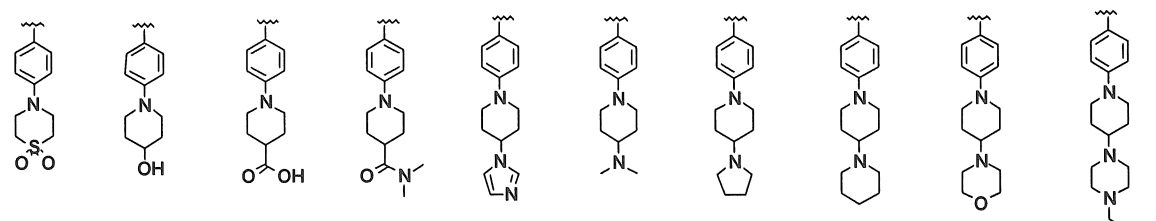
Z1 Z2 Z3 Z4 Z5 Z6 Z7 Z8 Z9 Z10



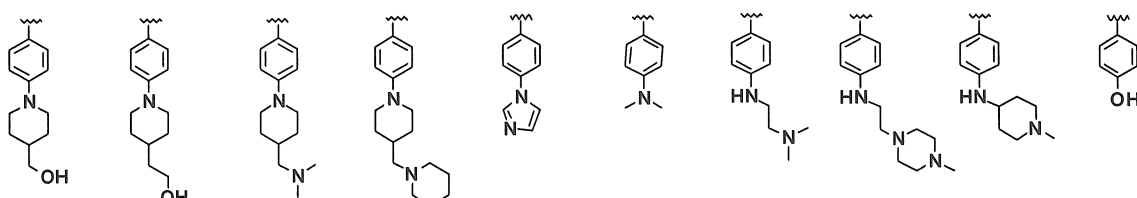
Z11 Z12 Z13 Z14 Z15 Z16 Z17 Z18 Z19 Z20



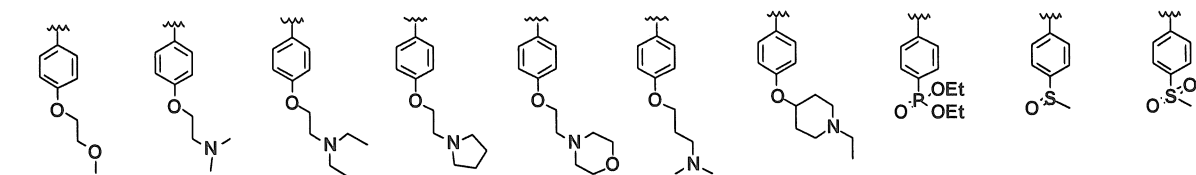
Z21 Z22 Z23 Z24 Z25 Z26 Z27 Z28 Z29 Z30



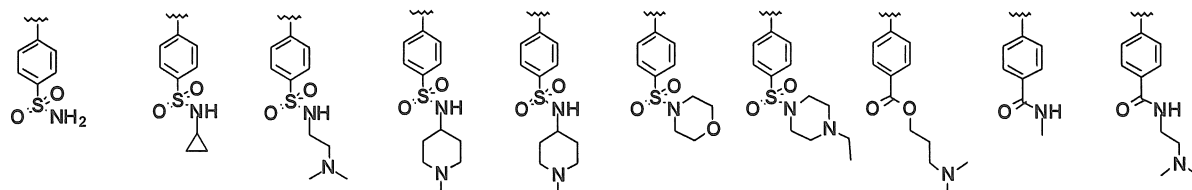
Z31 Z32 Z33 Z34 Z35 Z36 Z37 Z38 Z39 Z40



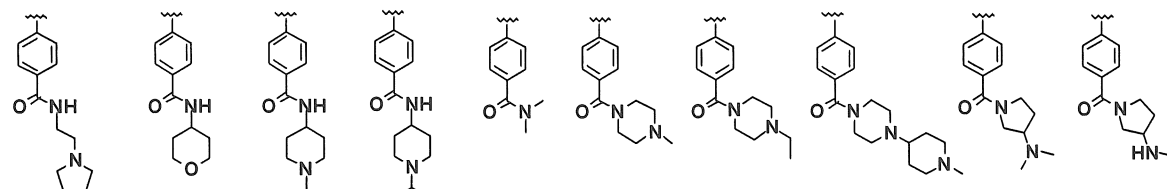
Z41 Z42 Z43 Z44 Z45 Z46 Z47 Z48 Z49 Z50



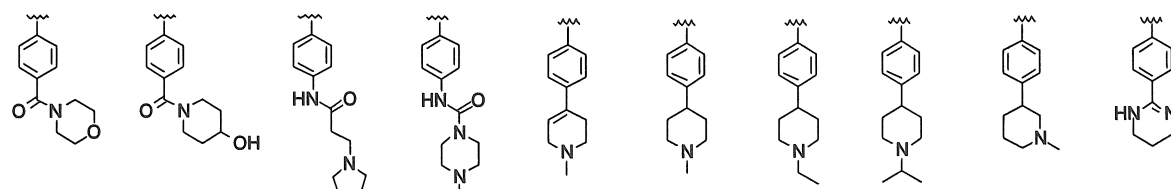
Z51 Z52 Z53 Z54 Z55 Z56 Z57 Z58 Z59 Z60



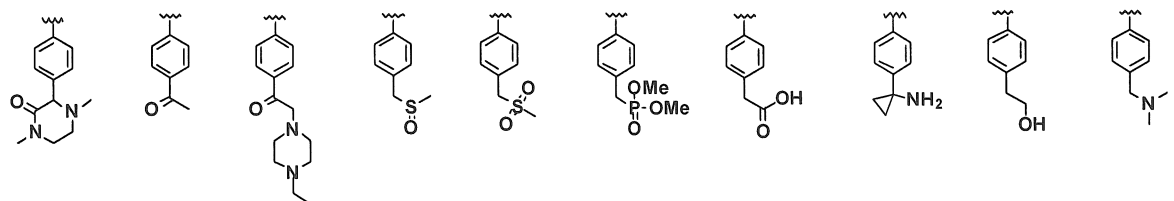
Z61 Z62 Z63 Z64 Z65 Z66 Z67 Z68 Z69 Z70



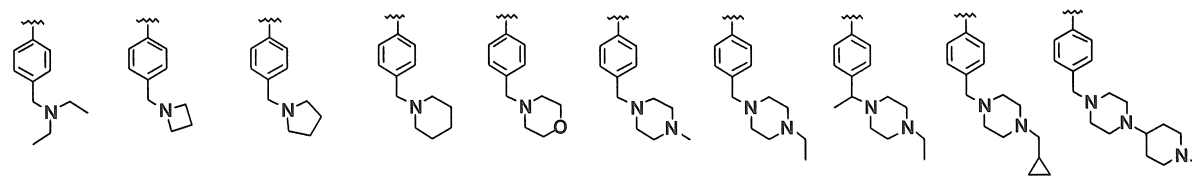
Z71 Z72 Z73 Z74 Z75 Z76 Z77 Z78 Z79 Z80



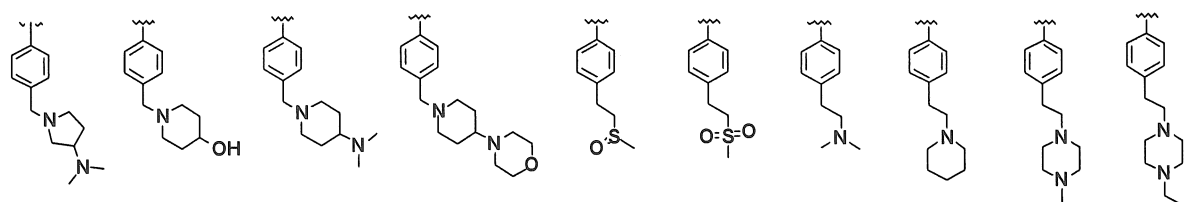
Z81 Z82 Z83 Z84 Z85 Z86 Z87 Z88 Z89 Z90



Z91 Z92 Z93 Z94 Z95 Z96 Z97 Z98 Z99 Z100



Z101 Z102 Z103 Z104 Z105 Z106 Z107 Z108 Z109 Z110



Z111 Z112 Z113 Z114 Z115 Z116 Z117 Z118 Z119 Z120

N-(3-(2-(4-(4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-hydroxy-4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3,4,5-trimetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(5-metyl-2,5-diaza-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-ylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(2-metoxy-4-(1-metyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(2-metoxy-4-(1-metyl-piperidin-3-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

dietyl(4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)phosphonat;

N-(3-(2-(4-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-3-flo-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-((2-((3-clo-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenyl)amino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-metyl-piperidin-4-ylamino)-3-clophenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(2-flo-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-metyl-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)-2-metyl-*N*-(1-metyl-piperidin-4-yl)benzamid;

N-(4-metyl-3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(4-flo-3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(4-metoxi-3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(5-(4-metyl-piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

(4-(4-(3-acryloylamino-phenoxy)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl)-amid của axit 4-metyl-piperazin-1-carboxylic;

N-(4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)-2-flophenyl)-4-metyl-piperazin-1-carboxamid;

N-(3-(2-(4-(4-etyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2,2-điflo-etyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-imidazol-1-yl-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2-dimethylamino-axetyl)-piperazin-1-yl)-3-fluorophenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-chloro-4-(piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-axetyl)piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(morpholin-4-carbonyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1,4-dimethyl-3-oxo-piperazin-2-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-morpholinophenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((2-(dimethylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-thiomorpholinophenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-oxo-1 χ^4 -thiomorpholin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

(*S*)-*N*-(3-(2-(4-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

đimetylamiit của axit 1-(4-(4-(3-acryloylamino-phenoxy)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl)-piperidin-4-carboxylic;

N-(3-(2-(4-(đimetylamiino)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-hydroxy-etyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-đimetylamiino-etyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-clo-4-flophenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)- phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-hydroxyphenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)-acrylamit;

N-(3-((2-((4-axetylphenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)- phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(1,4,5,6-tetrahydroypyrimidin-2-yl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxo)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-2-metoxi-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)- thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(4-etyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3*R*-imidazol-1-yl-pyrolidin-1-yl)-phenylamino]-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3-imidazol-1-yl-pyrolidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-imidazol-1-yl)piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-dimethylamino)piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-morpholin-4-yl)piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(4-pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(4-morpholin-4-yl)piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-clo-4-(4-pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-clo-4-(4-morpholin-4-yl)piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(4-(2-hydroxyetyl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(etylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-((4-etyl)piperazin-1-yl)metyl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-diethylaminometyl-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)methyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

(*E*)-*N*-(3-((2-((4-(3-(dimethylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-diethylaminomethyl-2-methoxy-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)methyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(piperidin-1-yl)methyl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-azetidin-1-yl)methyl-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-pyrrolidin-1-yl)methyl-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(morpholinomethyl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl)amino)- thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((4-hydroxypiperidin-1-yl)methyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)methyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

dimethyl(4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)- amino)-benzylphosphonat;

N-(3-(2-(4-((dimethylamino)methyl)-3-flophenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-((3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)methyl)3-flophenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-((4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)methyl)3-flophenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-((1-methylpiperidin-4-ylamino)methyl)-3-flophenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-dimethylaminomethyl-2-methyl-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-((4-(xyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)methyl)phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-((4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)phenyl- amino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-metansulfonylmethyl-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-metansulfonyl-etyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-clo-4-(4-(1-methyl-piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)methyl)- phenyl-amino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-xyclohexyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(5-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(5-(4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethyl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-cacbonyl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2-hydroxy-axetyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(2-dimethylamino-axetyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

axit 2-(4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)-phenyl) axetic;

N-(3-((2-((4-(metylsulfinyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(metylsulfonyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)-*N*-metylbenzamidit;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)-*N,N*-dimetylbenzamidit;

N-(3-((2-((4-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(4-metyl-piperazin-1-cacbonyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-hydroxy-piperidin-1-carbonyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-carbonyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

4-(4-(3-acryloylamino-phenoxy)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid;

N-(3-(2-(3-clo-4-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((3-clo-4-((2-(dimethylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

4-(4-(3-acryloylamino-phenoxy)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-2-clo-*N,N*-dimethyl-benzamid;

N-(3-(2-(3-clo-4-(4-etansulfonyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino-2-clo-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

N-(3-(2-(4-(4-ethylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((methylsulfinyl)methyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(2-(methylsulfinyl)ethyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-sulfamoylphenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)-phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(morpholinosulfonyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(*N*-xyclopropylsulfamoyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(*N*-(2-(dimethylamino)ethyl)sulfamoyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(*N*-(1-isopropylpiperidin-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

3-(dimethylamino)propyl-4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)benzoat;

N-(3-(2-(4-(2-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethyl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1,1-dioxo-1 χ^6 -thiomorpholin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-(4-ethylpiperazin-1-yl)axetyl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-ethylpiperidin-4-yloxy)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-morpholinoetoxy)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-metoxy-etoxy)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-((2-((4-(2-(dimetylamino)etoxy)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(2-(dietylamino)etoxy)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-7-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(2-metoxy-etoxy)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-dimetylamino-etoxy)-3-flo-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-dietylamino-etoxy)-3-flo-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoxy)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-metoxy-4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

(*E*)-4-(dimetylamino)-*N*-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)but-2-enamit;

N-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-methyl-piperidin-3-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-*dimethylaminomethyl*-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-*dimethylamino-etyl*)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-((2-((4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)etyl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2-*dimethylamino-etoxy*)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(3-*dimethylamino-propoxy*)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-*flo-4*-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-*flo-4*-(1-methyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(1-metyl-piperidin-4-ylamino)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(2-metoxy-4-piperidin-1-ylmetyl-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(4-flo-3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(4-flo-3-(2-(3-flo-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylthio)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(1-metyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylsulfanyl)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylsulfanyl)-phenyl)-acrylamit;

(*E*)-4-(dimetylamino)-*N*-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylthio)phenyl)but-2-enamit;

N-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylsulfinyl)phenyl)acrylamit;

(*Z*)-3-clo-*N*-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

(*E*)-3-clo-*N*-(3-(2-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-2-metoxyphenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(2-metoxy-4-morpholinophenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)-2-metoxy-*N*-(1-metylpiperidin-4-yl)benzamidit;

N-(3-(2-(4-(piperidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(pyrolidin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

axit 1-(4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)-phenyl)piperidin-4-carboxylic;

N-(3-(2-(4-(4-dimethylaminometyl-piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-piperidin-1-ylmetyl-piperidin-1-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-metyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-etyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-metyl-piperidin-3-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(4-dimethylaminometyl-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-clo-4-(1-metyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

4-(4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-*N*-(2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)benzamid;

N-(3-((2-((4-(2-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)-2-oxoethyl)phenyl)amino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamid;

N-(3-(2-(4-(3-piperidin-1-yl-propenyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamid;

N-(3-(2-(4-(3-pyrolidin-1-yl-propionylamino)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamid;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)benzamid;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamid;

4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)-*N*-(1-isopropylpiperidin-4-yl)benzamid;

4-(4-(3-acryloylamino-phenoxy)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-3-methoxy-*N*-(2-pyrolidin-1-yl-ethyl)-benzamid;

N-(3-(2-(4-(4-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)piperazin-1-yl)phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamid;

N-(3-(2-(4-(2-(4-(ethylsulfonyl)piperazin-1-yl)ethyl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamid;

N-(3-(2-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamid;

N-(3-((2-(pyridin-3-ylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-acrylamid;

N-(3-((2-((6-morpholinopyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamid;

N-(3-((2-((6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-([1,4'-bipiperidin]-1'-yl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-((2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)pyridin-3-yl)amino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((6-(methylsulfinyl)pyridin-3-yl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-morpholinophenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((3-flo-4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((3-flo-4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(4-(etansulfonylpiperazin-1-yl)-3-flo-phenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(2,6-*cis*-đimetylmorpholino)-3-flophenylamino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(1-metyl-piperidin-4-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(1-metyl-piperidin-3-yl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-(3-flo-4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-((2-((4-((2-(đimetylamino)etyl)amino)-3-flophenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((3,5-điflo-4-(4-metyl)piperazin-1-yl)phenyl)amino)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-((2-((4-((2-(đimetylamino)etyl)amino)-3,5-điflophenyl)amino)- thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

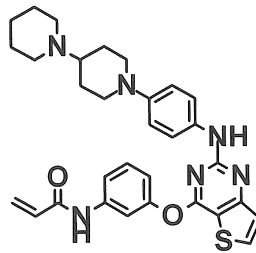
N-(3-((2-((3,5-điflo-4-((1-metyl)piperidin-4-yl)amino)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit;

N-(3-(2-(4-(1-amino-xyclopropyl)-phenylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit;

N-(3-(2-[1-(2-đimetylamino-axetyl)-2,3-đihydro-1*H*-indol-5-ylamino]-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit; và

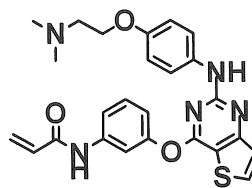
N-(3-(2-(1-metyl-1*H*-indol-5-ylamino)-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamit.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



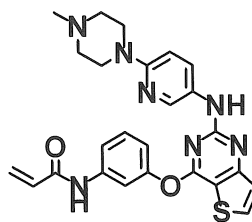
hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



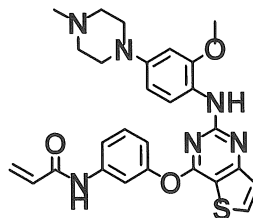
hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



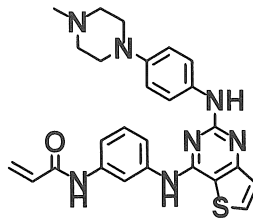
hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



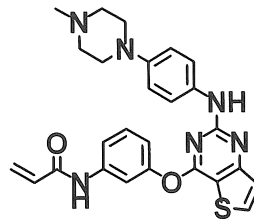
hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



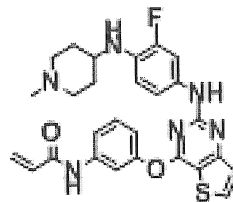
hoặc muối dược dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



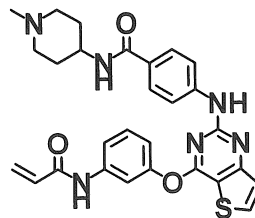
hoặc muối dược dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



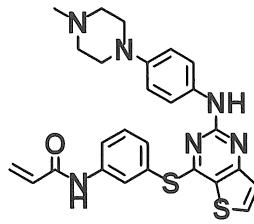
hoặc muối dược dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



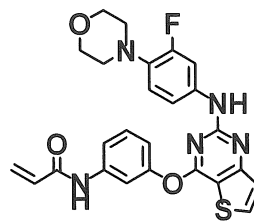
hoặc muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối dược dụng của nó.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

15. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, khối u, bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, hoặc các bệnh qua trung gian miễn dịch, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 làm hoạt chất.

FIG. 1

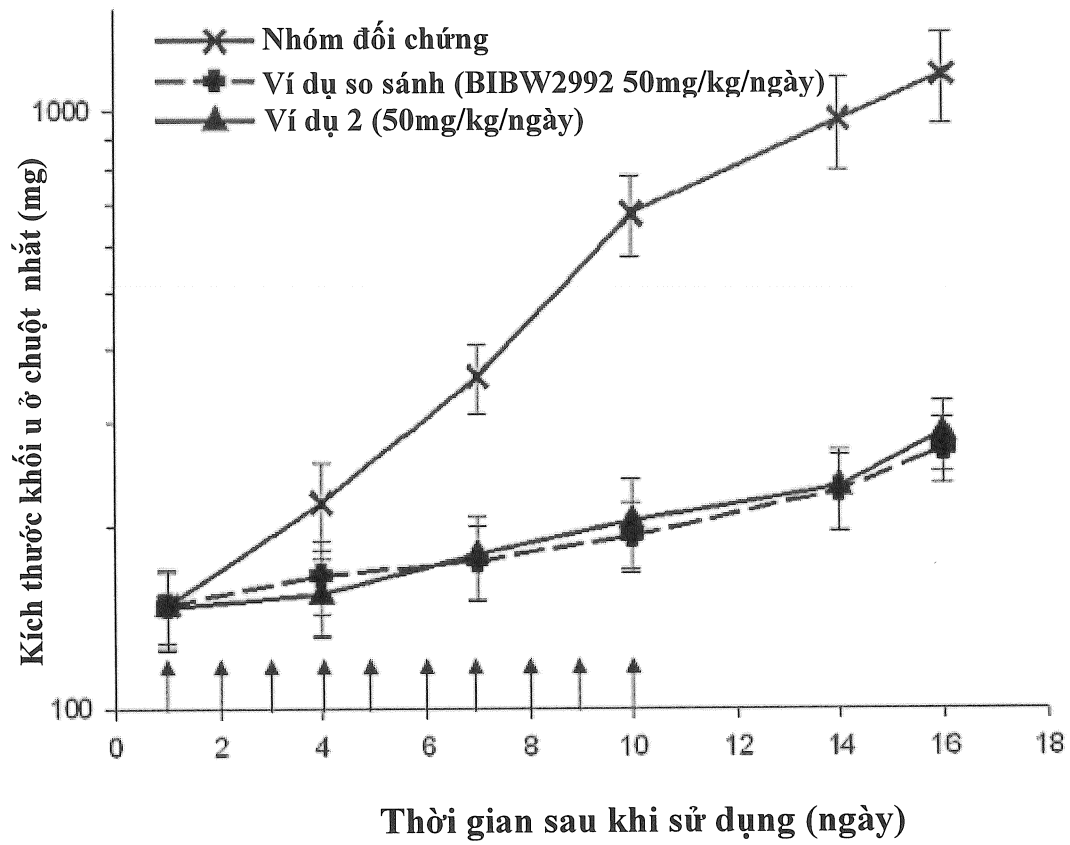


FIG. 2

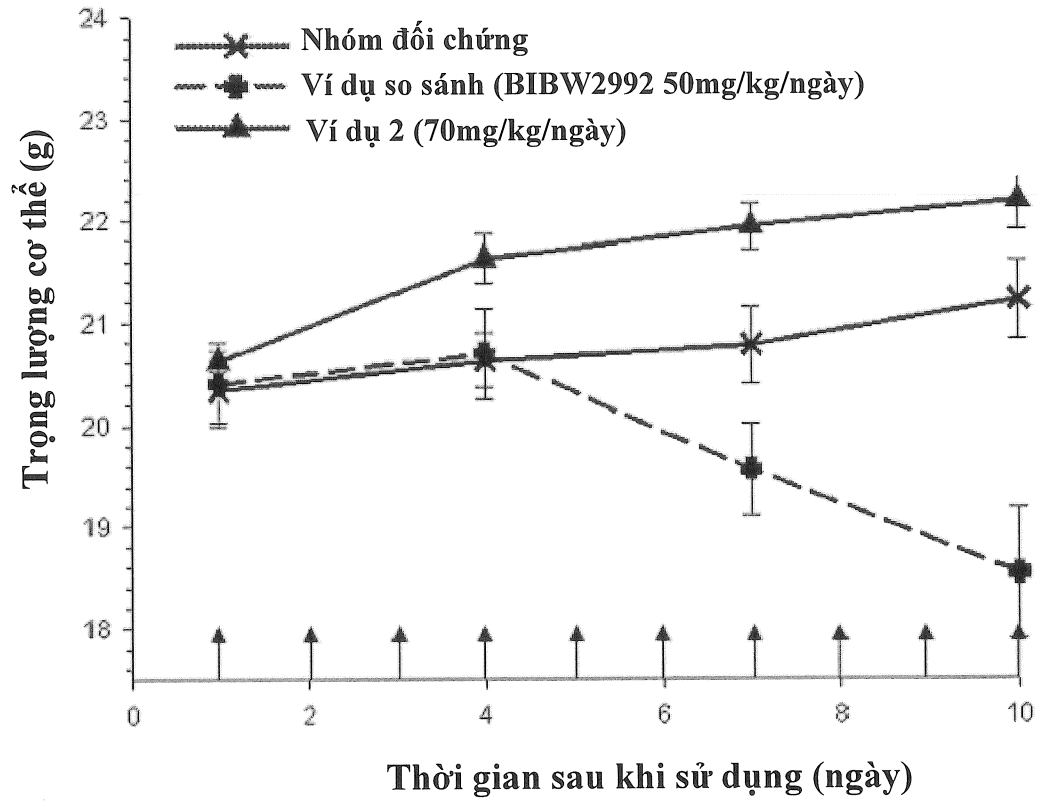


FIG. 3

