



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

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

(11)



1-0023537

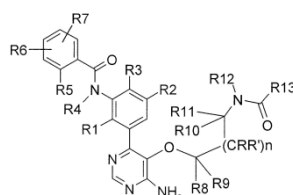
(51)⁷ C07D 403/12; C07D 401/10; C07D 405/12; C07D 401/14; C07D 239/47; C07D 401/12

(13) B

(21) 1-2016-01948 (22) 28/11/2014
(86) PCT/IB2014/066422 28/11/2014 (87) WO2015/079417 04/06/2015
(30) 13195081.8 29/11/2013 EP
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/08/2016 341A
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
(72) ANGST, Daniela (CH); GESSIER, François (FR); VULPETTI, Anna (IT)
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT AMINO PYRIMIDIN, DƯỢC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất amino pyrimidin có công thức (I) và muối được dùng của hợp chất này mà tương tác với tyrosin kinaza Bruton (Bruton's tyrosine kinase - Btk), trong đó các ký hiệu là như được xác định trong bản mô tả. Hợp chất theo sáng chế là hiệu quả trong việc điều trị các rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh về đường hô hấp, như hen suyễn hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic obstructive pulmonary disease - COPD), hiện tượng thải ghép, bệnh ung thư ví dụ ung thư do sự tạo máu hoặc khối u rắn. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa hợp chất này.



(I).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất amino pyrimidin, dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế nhìn chung có thể biểu hiện sự ức chế có chọn lọc tyrosin kinaza của Bruton (Btk).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vai trò thiết yếu của Btk trong bệnh tự miễn được nhấn mạnh bằng các quan sát chuột thiếu Btk được bảo vệ trong các mẫu tiền lâm sàng tiêu chuẩn đối với viêm khớp dạng thấp (Jansson & Holmdahl 1993), luput ban đỏ hệ thống (Steinberg et al. 1982), cũng như bệnh dị ứng và quá mẫn (Hata et al. 1998). Ngoài ra, nhiều bệnh ung thư và u lympho biểu hiện Btk và có vẻ phụ thuộc vào chức năng của Btk (Davis et al. 2010). Vai trò của BTK trong các bệnh bao gồm tự miễn dịch, viêm và ung thư được xem xét gần đây (Tan et al. 2013; Rickert 2013).

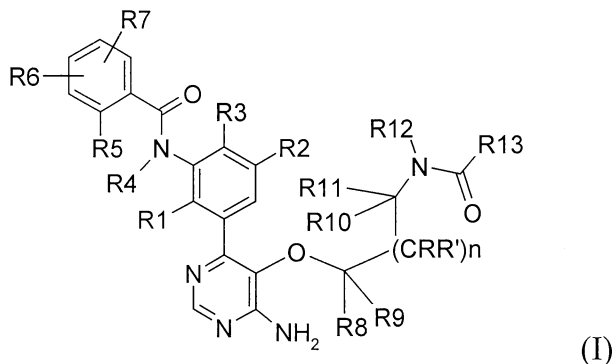
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất amino pyrimidin, dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa hợp chất này.

Sự ức chế hoạt tính Btk bằng các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị hàng loạt các rối loạn, cụ thể là các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến Btk. Các bệnh và rối loạn có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, các rối loạn tự miễn và các bệnh viêm, chẳng hạn như viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ hệ thống hoặc tình trạng viêm mạch. Có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, bệnh dị ứng, bệnh về đường hô hấp, chẳng hạn như hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD) hoặc các tình trạng gây ra bởi nhạy cảm và quá mẫn kiểu trì hoãn hoặc ngay lập tức. Có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, hiện tượng thái ghép hoặc mảnh ghép chống lại vật chủ cấp tính hoặc mạn tính. Có thể bao gồm, nhưng không giới hạn,

các bệnh ung thư do sự tạo máu hoặc khối u rắn, bao gồm bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính, ung thư bạch cầu dạng tủy, u lympho không Hodgkin và u lympho tế bào B khác.

Cụ thể hơn là, theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó:



trong đó:

R1 là hydro, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là hydro hoặc halogen;

R3 là hydro hoặc halogen;

R4 là hydro;

R5 là hydro hoặc halogen;

hoặc R4 và R5 được gắn với nhau và là liên kết, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-; hoặc -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R, R', R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkoxy; hoặc hai gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxyclic no 3 đến 6 cạnh;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc C₁-C₆ alkoxy;

hoặc R12 và một gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azaxyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy hoặc N,N-di-C₁-C₆ alkyl amino; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là halogen;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

hoặc R4 và R5 được gắn với nhau và là liên kết, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-; -CH₂-CH=CH-; hoặc -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 là R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl; hoặc hai gốc bất kỳ trong số R8, R9, R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxylic no 3 đến 6 cạnh;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R12 và một gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azaxyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là halogen;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl; hoặc hai gốc bất kỳ trong số R8, R9, R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxylic no 3 đến 6 cạnh;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R12 và gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azaxyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

Theo phương án thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó, trong đó:

R1 là hydro, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là hydro hoặc halogen;

R3 là hydro hoặc halogen;

R4 và R5 được gắn với nhau và là liên kết, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-; -CH₂-CH=CH-; hoặc -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl; hoặc gốc bất kỳ trong số R8, R9, R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxylic no 3 đến 6 cạnh;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R12 và gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azaxyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

Theo phương án thứ năm, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là hydro hoặc halogen;

R3 là hydro hoặc halogen;

R4 và R5 được gắn với nhau và là -CH₂-CH₂-, hoặc -CH=CH-;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl; hoặc gốc bất kỳ trong số R8, R9, R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxyclic no 3 đến 6 cạnh;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R12 và gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azaxyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

Theo phương án thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là halogen;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

Theo phương án thứ bảy, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là halogen;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8 và R9, độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R và R' là hydro;

R12 và gốc bất kỳ trong số R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azacyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

Theo phương án thứ tám, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là halogen;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy.

Theo phương án thứ chín, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là flo;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8 và R9 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R12 và gốc bất kỳ trong số R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azacyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy.

Theo phương án thứ mười, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là C₁-C₆ alkyl;

R2 là flo;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là flo;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 là H;

R12 là metyl;

n là 0; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

Đối với hợp chất có công thức (I), các biến sau đại diện cho các phương án khác của sáng chế một cách độc lập, chung hoặc theo sự kết hợp bất kỳ hoặc theo sự kết hợp phụ bất kỳ của nó:

1. R1 là metyl hoặc hydroxymetyl;
2. R2 là hydro hoặc flo;
3. R3 là hydro;
4. R1 là metyl hoặc hydroxymetyl và R2 và R3 độc lập là hydro hoặc flo;
5. R4 là hydro;
6. R4 cùng với R5 là -CH₂-CH₂-, hoặc -CH=CH- ;
7. R5 là flo;
8. R6 là H và R7 là C₃-C₆-xycloalkyl và cụ thể là xyclopropyl;
9. R7 là H và R6 là C₃-C₆-xycloalkyl và cụ thể là xyclopropyl;
10. R8, R9, R10 và R11 là H;

11. R12 và gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azacyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;
12. R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl; hoặc hai gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxylic no 3 đến 6 cạnh;
13. R12 là hydro và R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl;
14. n = 0;
15. R12 là methyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi Btk.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

- N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
- (E)-N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-enoyl)azetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
- N-(3-(6-amino-5-((1-propionylazetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
- N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-ynoyl)azetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
- N-(3-(5-((1-acryloylpiperidin-4-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
- N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
- (E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylbut-2-enamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylpropiolamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 (E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(4-metoxy-N-methylbut-2-enamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylbut-2-ynamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 N-(2-((4-amino-6-(3-(4-xyclopropyl-2-flobenzamido)-5-flo-2-methylphenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)ethyl)-N-metyloxiran-2-cacboxamit;
 N-(2-((4-amino-6-(3-(6-xyclopropyl-8-flo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-yl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)ethyl)-N-metylacrylamit;
 N-(3-(5-(2-acrylamidoetoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 N-(3-(6-amino-5-(2-(N-etylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 N-(3-(6-amino-5-(2-(N-(2-floetyl)acrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 N-(3-(5-((1-acrylamidoxycyclopropyl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 (S)-N-(3-(5-(2-acrylamidopropoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(but-2-ynamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylbut-2-ynamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 N-(3-(6-amino-5-(3-(N-metylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 (S)-N-(3-(5-((1-acryloylpyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(S)-N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(S)-2-(3-(5-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-6-xyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on;

N-(2-((4-amino-6-(3-(6-xyclopropyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-5-flo-2-(hydroxymethyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)ethyl)-N-methylacrylamit;

N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-metoxypyrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-(((2S,4R)-1-(but-2-ynoyl)-4-metoxypyrolidin-2-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

2-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-metoxypyrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-6-xyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on;

N-(3-(5-(((2S,4S)-1-acryloyl-4-metoxypyrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-(((2S,4S)-1-(but-2-ynoyl)-4-metoxypyrolidin-2-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-flopyrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-(((2S,4R)-1-(but-2-ynoyl)-4-flopyrolidin-2-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(S)-N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(S)-N-(3-(6-amino-5-((1-propioloylazetidin-2-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(S)-2-(3-(5-((1-acryloylazetidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-(hydroxymethyl)phenyl)-6-xyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on;

(R)-N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(R)-N-(3-(5-((1-acryloylpiperidin-3-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(5-(((2R,3S)-1-acryloyl-3-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-xyanopyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

và

N-(3-(5-(((2S,4S)-1-acryloyl-4-xyanopyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₆ alkyl” dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch nhánh hoặc mạch không phân nhánh no hoàn toàn có tới 6 nguyên tử cacbon. Nếu không có quy định khác, nó dùng để chỉ các gốc hydrocacbon có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện cho alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₂-C₆ alkenyl” dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch nhánh hoặc không phân nhánh không no có 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Nếu không có quy định khác, C₂-C₆ alkenyl dùng để chỉ các gốc có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, 2 đến 5 nguyên tử cacbon, hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện cho alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở etenyl, n-propenyl, iso-propenyl, n-butenyl, sec-butenyl, iso-butenyl, tert-butenyl, n-pentenyl, isopentenyl, neopentenyl, n-hexenyl, và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₂-C₆ alkynyl” dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch nhánh hoặc không phân nhánh không no có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, chứa ít nhất một liên kết ba, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Thuật ngữ “C₂₋₆alkynyl” được hiểu theo cách đó. Các ví dụ về C₂₋₆alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở etynyl, prop-1-ynyl, but-1-ynyl, pent-1-ynyl và penta-1,4-diynyl và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₆ alkoxy” dùng để chỉ alkyl-O-, trong đó alkyl được xác định trên đây. Các ví dụ đại diện cho alkoxy bao gồm, nhưng không giới

hạn ở metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, xyclopropyloxy-, xyclohexyloxy- và tương tự. Thông thường, các nhóm alkoxy có khoảng 1 đến 6 nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "di C₁₋₆alkylamino" dùng để chỉ gốc có công thức -N(R_a)-R_a trong đó mỗi R_a là C₁₋₆alkyl, có thể giống hoặc khác nhau, như được định nghĩa ở trên.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C₃-C₆ xycloalkyl" dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon đơn vòng no có 3-6 nguyên tử cacbon. Xycloalkyl có thể dùng để chỉ vòng cacboxylic và ngược lại, ngoài ra còn dùng để chỉ số nguyên tử cacbon có mặt. Nếu không có quy định khác, xycloalkyl dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng hoặc từ 3 đến 4 nguyên tử cacbon vòng. Các nhóm hydrocacbon đơn vòng mẫu bao gồm, nhưng không giới hạn ở xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Như được sử dụng ở đây "C₂-C₆ alkylenyl oxit" dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch nhánh hoặc không phân nhánh chứa nhóm epoxy và có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện bao gồm etylenyl oxit, propylenyl oxit, butylenyl 1,2-oxit, butylenyl 2,3-oxit, butylenyl 3,4-oxit, pentylenyl oxit, hexylenyl oxit, và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ vòng "azaxyclic" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon đơn vòng no hoặc không no có 3 - 7 nguyên tử cacbon như được xác định cho "xycloalkyl", trong đó một nguyên tử cacbon được thay thế bằng nguyên tử nitơ. Nó cũng có thể được dùng để chỉ "azaxycloalkyl" hoặc "aza hydrocacbon". Nếu không có quy định khác, azaxycloalkyl dùng để chỉ các nhóm aza-hydrocacbon vòng có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon vòng và một nguyên tử nitơ, từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon vòng và một nguyên tử nitơ, hoặc từ 2 đến 3 nguyên tử cacbon vòng và một nguyên tử nitơ. Các nhóm azaxyclic mẫu bao gồm, nhưng không giới hạn ở aziridinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, azepanyl, dihydroazepinyl và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” dùng để chỉ flo, clo, bromo, và iodo.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối” hoặc “các muối” dùng để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. “Các muối” bao gồm cụ thể là “các muối được dụng”. Thuật ngữ “các muối được dụng” dùng để chỉ các muối mà giữ hiệu quả và đặc tính sinh học của các hợp chất theo sáng chế và, các muối mà thông thường không mong muốn về mặt sinh học hoặc không mong muốn khác. Trong nhiều trường hợp, các hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc bazơ nhờ sự có mặt của các nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm tương tự khác.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo thành bằng các axit vô cơ và axit hữu cơ, ví dụ, các muối của axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxepat, gluconat, glucuronat, hipurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, succinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và trifloaxetat.

Các axit vô cơ mà muối có nguồn gốc từ đó bao gồm, ví dụ, axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự.

Các axit hữu cơ mà muối có nguồn gốc từ đó bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và tương tự. Các muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo thành bằng các bazơ vô cơ và hữu cơ.

Các bazơ vô cơ mà muối có nguồn gốc từ đó bao gồm, ví dụ, các muối amoni và các kim loại thuộc cột I đến XII bảng tuần hoàn các nguyên tố hóa học. Theo các phương án nhất định, các muối có nguồn gốc từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; các muối đặc biệt phù hợp bao gồm các muối của amoni, kali, natri, canxi và magie.

Các bazơ hữu cơ mà các muối có nguồn gốc từ đó bao gồm, ví dụ, amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin thay thế bao gồm các amin thay thế có trong tự nhiên, các amin vòng, các nhựa trao đổi ion bazơ, và tương tự. Các amin nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và trometamin.

Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ gốc bazơ hoặc axit, bằng các phương pháp hóa học thông thường. Thông thường, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ lượng của bazơ thích hợp (như Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicacbonat hoặc tương tự), hoặc bằng cách cho dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ lượng của axit thích hợp. Các phản ứng này thông thường được tiến hành trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của nước và dung môi hữu cơ. Thông thường, sử dụng các môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là được mong muốn, môi trường đó có thể tiến hành được. Danh sách các muối cộng thích hợp có thể được tìm thấy, ví dụ, trong "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" bởi Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Bất kỳ công thức nào được đưa ra ở đây cũng dùng để chỉ các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc được mô tả bằng các công thức được đưa ra ở đây ngoại trừ công thức mà một hoặc nhiều nguyên tử bị thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối được chọn. Các ví dụ về đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, chẳng hạn như lần lượt là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Sáng chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau như được xác định ở đây, ví dụ các hợp chất mà tạo thành đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như ^3H và ^{14}C , hoặc các hợp chất mà tạo thành các đồng vị không phóng xạ, chẳng hạn như ^2H và ^{13}C . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị dạng này hữu dụng trong các nghiên cứu trao đổi chất (với ^{14}C), các nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ ^2H hoặc ^3H), kỹ thuật dò hoặc tạo ảnh, chẳng

hạn như chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (positron emission tomography-PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography-SPECT) bao gồm các thử nghiệm phân tán mô chất hoặc thuốc, hoặc trong điều trị phóng xạ cho bệnh nhân. Cụ thể, ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể đặc biệt được mong muốn cho nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) có thể được điều chế theo cách thông thường bằng các kỹ thuật thông thường đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự được mô tả trong phần Ví dụ và Điều chế đi kèm sử dụng chất thử đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất thử không được đánh dấu được dùng trước đây.

Ngoài ra, phân tử thể có đồng vị nặng hơn, cụ thể là đơteri (tức là, ^2H hoặc D) có thể tạo ra các lợi ích điều trị bệnh nhất định tạo ra từ tính ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ tăng chu kỳ bán thải in vivo hoặc giảm yêu cầu liều lượng hoặc cải thiện chỉ số điều trị bệnh. Hiểu rằng là, đơteri trong ngữ cảnh này dùng được xem như là phân tử thể của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, cụ thể là đơteri, có thể được xác định bằng yếu tố làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "yếu tố làm giàu đồng vị" như được sử dụng ở đây nghĩa là tỷ lệ giữa độ giàu đồng vị và độ giàu tự nhiên của đồng vị cụ thể. Nếu phân tử thể trong hợp chất theo sáng chế được ký hiệu đơteri, hợp chất này có yếu tố làm giàu đồng vị cho mỗi nguyên tử đơteri được thiết kế ít nhất là 3500 (52,5% kết hợp đơteri ở mỗi nguyên tử đơteri được thiết kế), ít nhất 4000 (60% kết hợp đơteri), ít nhất 4500 (67,5% kết hợp đơteri), ít nhất 5000 (75% kết hợp đơteri), ít nhất 5500 (82,5% kết hợp đơteri), ít nhất 6000 (90% kết hợp đơteri), ít nhất 6333,3 (95% kết hợp đơteri), ít nhất 6466,7 (97% kết hợp đơteri), ít nhất 6600 (99% kết hợp đơteri), hoặc ít nhất 6633,3 (99,5% kết hợp đơteri).

Solvat được dụng theo sáng chế bao gồm các solvat mà trong đó dung môi kết tinh có thể được thể đồng vị, ví dụ, D_2O , d_6 -axeton, d_6 -DMSO.

Các hợp chất theo sáng chế, tức là các hợp chất có công thức (I) mà chứa các nhóm có khả năng hoạt động như các phần tử cho và/hoặc phần tử nhận đối với liên kết hydro có thể có khả năng tạo thành đồng tinh thể với các dạng đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (I) bằng các quy trình tạo thành đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm xay, gia nhiệt, đồng thăng hoa,

đồng nóng chảy hoặc tiếp xúc trong dung dịch các hợp chất có công thức (I) với các dạng đồng tinh thể này trong điều kiện kết tinh và phân lập đồng tinh thể theo đó được tạo thành. Các đồng tinh thể trước phù hợp bao gồm các đồng tinh thể được mô tả trong WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề xuất các đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang được dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất trì hoãn hấp thu, muối, chất bảo quản, chất ổn định được chất, chất gắn kết, tá dược, chất phân rã, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất tạo mùi, thuốc nhuộm, và tương tự và các dược phẩm kết hợp của chúng, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ trường hợp là chất mang thông thường bất kỳ không phù hợp với thành phần hoạt tính, việc sử dụng chúng trong dược phẩm hoặc dược phẩm trị bệnh được cân nhắc.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả trị bệnh" của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà đem lại phản ứng sinh học hoặc y học của đối tượng ví dụ, giảm hoặc ức chế hoạt tính enzym hoặc protein, hoặc cải thiện các triệu chứng, làm nhẹ tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn tiến trình bệnh, hoặc ngừa bệnh, v.v. Theo một phương án không giới hạn, thuật ngữ "lượng có hiệu quả trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, đối tượng được cho dùng, có hiệu quả với (1) ít nhất làm nhẹ, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc cải thiện một phần tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) gây ra bởi Btk, hoặc (ii) có liên quan đến hoạt tính Btk, hoặc (iii) đặc trưng bởi hoạt tính (bình thường hay bất thường) của Btk; hoặc (2) giảm hoặc ức chế hoạt tính của Btk; hoặc (3) giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của Btk. Theo phương án giới hạn khác, thuật ngữ "lượng có hiệu quả trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được dùng vào tế bào, hoặc mô, hoặc nguyên liệu sinh học không phải tế bào, hoặc môi trường, có hiệu quả với ít nhất giảm hoặc ức chế một phần hoạt tính của Btk; hoặc giảm hoặc ức chế sự biểu hiện Btk một phần hoặc hoàn toàn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật. Thông thường, động vật này là động vật có vú. Đối tượng cũng dùng để chỉ ví dụ, linh trưởng (ví dụ, người, nam hoặc nữ), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, chuột nhắt, cá, chim và tương tự. Theo các phương án nhất định, đối tượng là linh trưởng. Theo các phương án khác, đối tượng là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ức chế”, “sự ức chế” hoặc “việc ức chế” dùng để chỉ sự giảm hoặc ngăn chặn tình trạng, triệu chứng hoặc rối loạn hoặc bệnh, hoặc bệnh có liên quan, hoặc giảm đáng kể hoạt tính cơ bản của hoạt tính sinh học hoặc quy trình.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” của bệnh hoặc rối loạn bất kỳ đề cập trong một phương án, để cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm chậm hoặc làm ngừng hoặc giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của nó). Theo phương án khác “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ việc làm nhẹ hoặc cải thiện ít nhất một trong thông số vật lý bao gồm các thông số mà bệnh nhân có thể không nhận thấy rõ. Theo phương án khác, “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ việc điều biến bệnh hoặc rối loạn, về mặt vật lý, (ví dụ, sự ổn định của triệu chứng rõ rệt), hoặc sinh lý, (ví dụ, sự ổn định của thông số vật lý), hoặc cả hai. Theo phương án khác, “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự tấn công hoặc sự phát triển hoặc tiến trình của bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, đối tượng “cần thiết” điều trị nếu đối tượng này có lợi về mặt sinh học, y học hoặc trong chất lượng cuộc sống từ sự điều trị này.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ số ít và các thuật ngữ tương tự được dùng trong ngữ cảnh của sáng chế (đặc biệt là trong ngữ cảnh của yêu cầu bảo hộ) được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều nếu không có quy định khác ở đây hoặc gây mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh.

Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được tiến hành theo trình tự thích hợp bất kỳ nếu không có quy định khác ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh. Việc

sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả ví dụ, hoặc từ ngữ ví dụ (ví dụ “chẳng hạn như”) được đưa ra ở đây nhằm mục đích minh họa rõ hơn sáng chế và không đặt ra giới hạn về phạm vi sáng chế nếu không được yêu cầu.

Nguyên tử không đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở trong raxemic hoặc được làm giàu về đồng phân đối ảnh, ví dụ cấu hình (R)-, (S)- hoặc (R,S)-. Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử không đối xứng có ít nhất 50% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 60% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 70% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh trong cấu hình (R)- hoặc (S)-. Các phần tử thể ở các nguyên tử có các liên kết đôi không no có thể, nếu có thể, có mặt ở dạng cis- (Z)- hoặc trans- (E)-.

Theo đó, như được sử dụng ở đây hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng của một trong số đồng phân, đồng phân quay, đồng phân atropi, chất hỗn biến thích hợp hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, là đồng phân, đồng phân không đối quang, đồng phân quang học (thể đối quang), raxemat hình học (cis hoặc trans) về cơ bản là tinh khiết hoặc hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp các chất đồng phân được tạo thành bất kỳ có thể được tách trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của các thành phần, thành các đồng phân, đồng phân không đối quang, raxemat quang học hoặc hình học tinh khiết hoặc về cơ bản là tinh khiết ví dụ, bằng quá trình sắc ký và/hoặc quá trình kết tinh phân đoạn.

Các raxemat tạo thành bất kỳ của sản phẩm cuối cùng hoặc chất trung gian có thể được phân giải thành các thể đối quang quang học bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phân tách các muối đồng phân không đối quang của nó, thu được bằng axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học, và giải phóng hợp chất axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học. Cụ thể là, do đó gốc bazơ có thể được dùng để phân giải các hợp chất theo sáng chế thành các thể đối quang quang học của chúng, ví dụ, bằng kết tinh phân đoạn muối được tạo thành bằng axit có hoạt tính quang học, ví dụ, axit tartaric, axit dibenzoyl

tartaric, axit diaxetyl tartaric, axit di-O,O'-p-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic cũng có thể được hòa tan bằng sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng cao áp (high pressure liquid chromatography-HPLC) sử dụng hấp thụ không đối xứng.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của chúng, cũng có thể chứa ở trong hydrat của chúng, hoặc bao gồm các dung môi khác được dùng để kết tinh chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể vốn là solvat hoặc bằng thiết kế tạo thành các solvat với dung môi được dụng (chứa nước); do đó, định rằng sáng chế gồm cả dạng được solvat hóa và dạng không được solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ phức hệ phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm các muối được dụng của nó) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi là các phân tử mà thông thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, mà đã được biết đến là vô hại với người nhận, ví dụ, nước, etanol, và tương tự. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức hệ mà phân tử dung môi là nước.

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối, hydrat và solvat của nó, có thể vốn là hoặc bằng thiết kế tạo thành các dạng đa hình.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất mang được dụng. Dược phẩm có thể được bào chế cho cách dùng cụ thể chẳng hạn như dùng qua đường miệng, dùng qua đường ngoài tiêu hóa, và dùng qua đường ruột, v.v. Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng rắn (bao gồm nhưng không giới hạn ở viên nang, viên nén, viên nén tròn, dạng hạt, dạng bột hoặc thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm nhưng không giới hạn ở các dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Các dược phẩm có thể trải qua các quá trình dược thông thường chẳng hạn như khử trùng và/hoặc có thể chứa các chất pha loãng, chất làm trơn hoặc chất đệm tro thông thường, cũng như các tá dược, chẳng hạn như chất bảo quản, chất ổn định, chất làm ướt, chất nhũ hóa và chất đệm, v.v.

Thông thường, dược phẩm ở dạng viên nén hoặc viên nang gelatin chứa thành phần hoạt tính cùng với

- a) chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextrozơ, sucrozơ, manitol, sorbitol, xenlulozơ và/hoặc glyxin;
- b) chất làm trơn, ví dụ, silic oxit, bột talc, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó và/hoặc polyetyleneglycol; đối với viên nén cũng như vậy
- c) chất gắn kết, ví dụ, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, tragacanth, metylxenlulozơ, natri carboxymetylxenlulozơ và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu cần thiết
- d) chất gây rã, ví dụ, tinh bột, agar, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sủi bọt; và/hoặc
- e) chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo hương vị và chất tạo ngọt.

Viên nén có thể được bao màng hoặc bao tan trong ruột theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Dược phẩm phù hợp để dùng qua đường miệng bao gồm lượng có hiệu quả hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên ngậm, huyền phù chứa dầu hoặc nước, bột phân tán hoặc dạng hạt, nhũ tương, viên nang cứng hoặc viên nang mềm, hoặc dạng siro hoặc cồn ngọt. Các dược phẩm được dự định dùng qua đường miệng được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong lĩnh vực này để sản xuất dược phẩm và dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo mùi vị, chất tạo màu và chất bảo quản để tạo ra các chế phẩm bất mất và dễ uống. Viên nén có thể chứa thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với tá dược được dụng không độc mà phù hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, chất pha loãng trơ, chẳng hạn như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất gắn kết, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acacia; hoặc chất làm trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén không được bao hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự phân hủy và hấp thu trong đường tiêu hóa và do đó cung cấp tác động kéo dài trong thời gian dài. Ví dụ, nguyên liệu trì hoãn thời gian chẳng hạn như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat

có thể được dùng. Dược phẩm dùng qua đường miệng có thể có mặt ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc là viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt tính được trộn với nước hoặc dung môi dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ôliu.

Dược phẩm có thể tiêm nhất định là dung dịch hoặc huyền phù đẳng trương chứa nước, và thuốc đạn được bào chế thuận lợi từ nhũ tương hoặc huyền phù béo. Các dược phẩm này có thể được khử trùng và/hoặc chứa các tá dược, chẳng hạn như chất bảo quản, chất ổn định, chất làm ướt hoặc chất tạo nhũ tương, chất trợ xúc tác dung dịch, muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc chất đệm. Ngoài ra, chúng cũng có thể chứa các chất có tác dụng trị bệnh. Các dược phẩm này được điều chế lần lượt theo các phương pháp trộn, tạo hạt hoặc bao thông thường, và chứa khoảng 0,1-75%, hoặc chứa khoảng 1-50% thành phần hoạt tính.

Dược phẩm phù hợp với dùng qua da chứa lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế với chất mang phù hợp. Các chất mang phù hợp với việc vận chuyển qua da bao gồm các dung môi được dùng có thể hấp thụ để vận chuyển hỗ trợ qua da vật chủ. Ví dụ, thiết bị vận chuyển qua da ở dạng băng bao gồm thành phần lót, thiết bị này chứa hợp chất tùy chọn với chất mang, tùy chọn hàng rào kiểm soát tốc độ để vận chuyển hợp chất qua da vật chủ ở tốc độ được kiểm soát và được xác định trước qua khoảng thời gian kéo dài, và các thiết bị để bảo vệ thiết bị qua da.

Dược phẩm phù hợp để dùng tại chỗ, ví dụ, cho da và mắt, bao gồm dung dịch chứa nước, huyền phù, thuốc mỡ, kem, gel hoặc chế phẩm phun, ví dụ, để vận chuyển bằng sol khí hoặc tương tự. Các hệ vận chuyển tại chỗ này sẽ thích hợp cụ thể để dùng với da, ví dụ, để điều trị ung thư da, ví dụ, để sử dụng phòng ngừa trong kem chống nắng, thuốc xức ngoài da, thuốc phun và tương tự. Do đó, chúng phù hợp cụ thể với sử dụng tại chỗ, bao gồm mỹ phẩm, chế phẩm đã biết trong lĩnh vực này. Các dược phẩm này có thể chứa các chất hòa tan, chất ổn định, chất tăng cường ưu trương, chất đệm và chất bảo quản.

Như được sử dụng ở đây, việc dùng tại chỗ cũng có thể đi liền với việc xông hoặc dùng qua đường mũi. Chúng có thể được vận chuyển thuận tiện ở dạng bột khô (hoặc là một mình, dạng hỗn hợp, ví dụ hỗn hợp khô với lactoza, hoặc là hạt thành phần hỗn hợp, ví dụ với phospholipit) từ dụng cụ xông bột khô hoặc có mặt ở dạng bụi sol khí từ dụng cụ chứa được nén áp suất, bơm, phun, bình xịt hoặc máy xông, có hoặc không có sử dụng chất đẩy phù hợp.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm khan và dạng liều bao gồm các hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính, vì nước có thể tạo điều kiện thuận lợi để phân giải các hợp chất nhất định.

Dược phẩm khan và các dạng liều theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng độ ẩm thấp hoặc khan chứa các thành phần và độ ẩm thấp hoặc điều kiện độ ẩm thấp. Dược phẩm khan có thể được bào chế và lưu trữ để trạng thái khan tự nhiên của nó được duy trì. Theo đó, dược phẩm khan được đóng gói bằng cách sử dụng các nguyên liệu đã biết để ngăn ngừa tiếp xúc với nước để chúng có thể ở trong bộ dụng cụ có công thức phù hợp. Các ví dụ về bao gói phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở các tấm kim loại, tấm nhựa được hàn kín, dụng cụ chứa liều đơn vị (ví dụ, lọ nhỏ), vỉ đựng thuốc, và vỉ xé.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm và dạng liều mà bao gồm một hoặc nhiều chất mà giảm tốc độ bằng hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính sẽ gây phân hủy. Các chất này, được đề cập đến ở đây là “chất ổn định”, bao gồm, nhưng không giới hạn ở chất chống oxy hóa chẳng hạn như axit ascorbic, chất đệm pH, hoặc chất đệm muối, v.v.

Các hợp chất có công thức I ở dạng tự do hoặc ở dạng muối, biểu hiện các đặc tính được có giá trị, ví dụ các đặc tính điều biến Btk, ví dụ như được chỉ ra bằng các thử nghiệm in vitro và in vivo như được đề xuất ở phần tiếp theo và do đó được chỉ định để điều trị.

Hiệu quả

Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị chỉ định được chọn từ: các rối loạn tự miễn, các bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh về đường hô hấp, chẳng hạn như

hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hiện tượng thải ghép; các bệnh trong đó sản xuất kháng thể, sự biểu hiện kháng nguyên, sự sản xuất xytokin hoặc sự phát sinh các cơ quan bạch huyết bất thường hoặc không mong muốn; bao gồm viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống (systemic onset juvenile idiopathic arthritis-SOJIA), bệnh gút, pemphigus thể thông thường, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, luput ban đỏ hệ thống, đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, hội chứng Sjögren, thiếu máu huyết tán tự miễn, viêm mạch liên quan đến kháng thể kháng tế bào chất bạch cầu đa nhân trung tính (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-ANCA), chứng đông globulin, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, mề đay vô căn mạn tính, dị ứng (bệnh viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc, viêm mũi dị ứng), xơ vữa động mạch, tiểu đường loại 1, tiểu đường loại 2, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, viêm tụy, viêm cầu thận, hội chứng Goodpasture, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh Grave, hiện tượng thải ghép qua trung gian kháng thể (antibody-mediated transplant rejection-AMR), bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, hiện tượng thải ghép siêu cấp, cấp tính và mạn tính qua trung gian tế bào B; rối loạn huyết khối tĩnh mạch, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, đột quy, rối loạn đường ruột, nghẽn mạch phổi; các bệnh ung thư do sự tạo máu bao gồm, nhưng không giới hạn đa u tủy; bạch cầu; bạch cầu tủy xương cấp tính; bạch cầu tủy xương mạn tính; bạch cầu lympho; ung thư bạch cầu dạng tủy; u lympho không Hodgkin; u lympho; đa hồng cầu nguyên phát; tăng tiểu cầu bản chất; xơ tủy nguyên phát với dị sản tủy xương; và bệnh Waldenstroem.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị các rối loạn tự miễn, các bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh về đường hô hấp, chẳng hạn như hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hiện tượng thải ghép, các bệnh ung thư ví dụ do sự tạo máu và các khối u rắn.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị các bệnh ung thư do sự tạo máu bao gồm, nhưng không giới hạn ở đa u tủy; bạch cầu ác tính; bạch cầu tủy xương cấp tính; bạch cầu tủy xương mạn tính; bạch cầu lympho; ung thư bạch cầu dạng tủy; u lympho không Hodgkin; u lympho; đa hồng cầu nguyên phát;

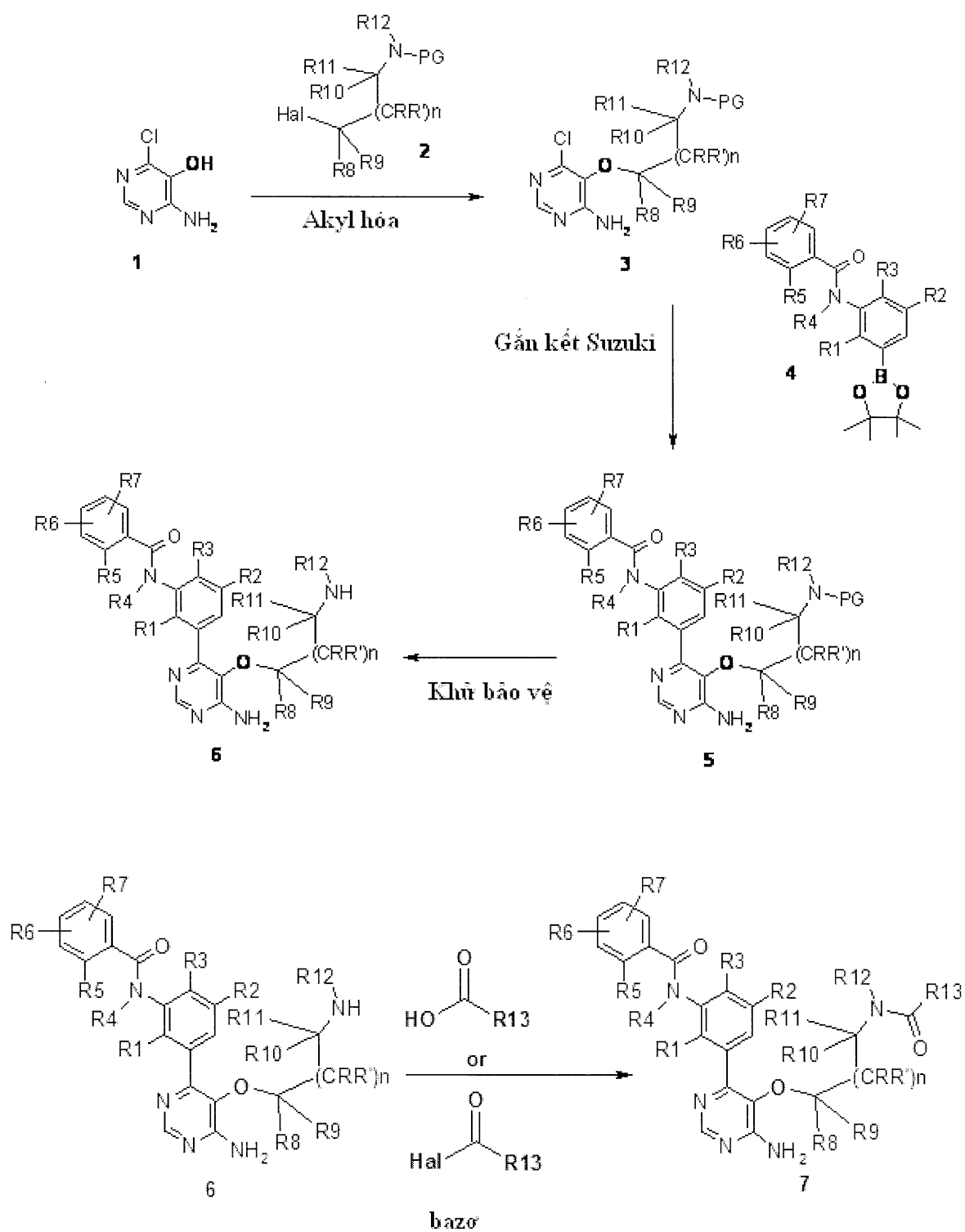
tăng tiểu cầu bản chất; xơ tủy nguyên phát với dị sản tủy xương; và/hoặc bệnh Waldenstroem.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị mê đay vô căn mạn tính, dị ứng (bệnh viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc, viêm mũi dị ứng), xơ vữa động mạch, tiểu đường loại 1, tiểu đường loại 2, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, viêm tụy, viêm cầu thận, hội chứng Goodpasture, viêm tuyến giáp Hashimoto, và/hoặc bệnh Grave.

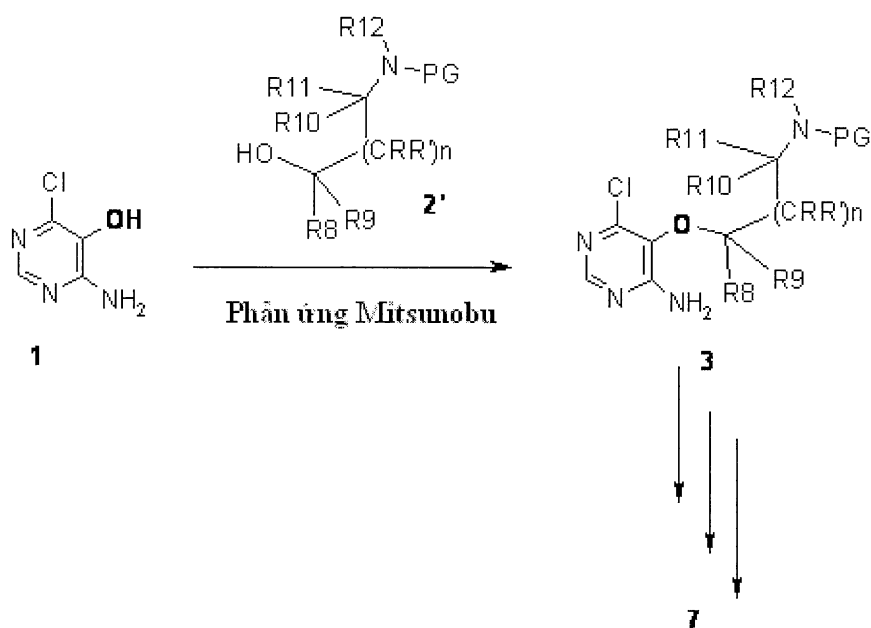
Các phương pháp tổng hợp Amino-pyrimidin

Các chất theo sáng chế, tức là các hợp chất theo định nghĩa có công thức (I), có thể được điều chế bằng chuỗi phản ứng bao gồm alkyl hóa 4-amino-6-clo-pyrimidin-5-ol 1 với alkyl halogenua 2 sử dụng bazơ thích hợp, gắn kết Suzuki với este boronic sử dụng chất xúc tác paladi thích hợp, chẳng hạn như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) diclorua, khử bảo vệ bằng cách sử dụng axit thích hợp, chẳng hạn như TFA hoặc HCl, sau đó là sự hình thành amit của muối amoni hoặc amin tự do với axit bằng cách sử dụng chất thử gắn kết thích hợp, chẳng hạn như T3P, và bazơ thích hợp, chẳng hạn như DIPEA, hoặc với axit clorua bằng cách sử dụng axit thích hợp, chẳng hạn như DIPEA, như được thể hiện trong sơ đồ dưới đây:

Sơ đồ 1:



Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng chuỗi phản ứng thay thế (được thể hiện dưới đây) gồm các bước cho amino hydroxypyrimidin 1 phản ứng với hợp chất hydroxyl amino-alkyl 2' trong phản ứng Mitsunobu để tạo ra chất trung gian 3, sau đó chất trung gian 3 này được phản ứng qua gắn kết Suzuki để tạo thành chất trung gian 5, sau đó chất trung gian 5 này được khử bảo vệ để tạo thành chất trung gian 6, sau đó chất trung gian 6 được amit hóa với axit hoặc axit clorua để tạo thành sản phẩm cuối cùng 7 như đã được mô tả trong sơ đồ .



Phần thực nghiệm

Các từ viết tắt:

BISPIN:	Bis(pinacolato)diboron
Boc	t-butyloxycarbonyl
DCE:	Dicloetan
DCM:	Diclorometan
DIAD:	Diisopropyl azodicarboxylat
DIPEA:	N-diisopropyletylamin
DME:	1,2-dimetoxyetan
DMF:	N,N-dimetylformamit
DMSO:	Dimetyl sulfoxit
EtOAc:	Etyl axetat
EtOH:	Etanol
hr:	Giờ
M:	Mol
MeOH:	Metanol
min:	Phút
NaHMDS:	Natri bis(trimetylsilyl)amit
rt:	Thời gian hồi lưu
RT:	Nhiệt độ phòng
SFC:	Sắc ký lỏng siêu tới hạn
Smopex-301:	Triphenylphosphin được gắn polyme
SPE:	Chiết pha rắn
TBAF:	Tetrabutylamoni florua
TBDPS:	tert-butyldiphylsilyl
TBHP:	tert-butyl hydroperoxit
TBME:	tert-butyl metyl ete
TEA:	Trietylamin
TFA:	axit trifloaxetic

THF: Tetrahydrofuran

T3P: anhydrit propylphosphonic

XPhos: 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Quang phổ ^1H NMR được ghi lại trên máy quang phổ Bruker 400 MHz NMR. Các đỉnh quan trọng được lập bảng theo thứ tự: độ bội (s, đỉnh đơn (singlet); d, đỉnh đôi (doublet); t, đỉnh ba (triplet); q, đỉnh tứ (quartet); m, đỉnh đa (multiplet); br, rộng (broad); v, (nhiều) very) và số proton. Quang phổ ion hóa phun điện tử (Electron Spray Ionization - ESI) được ghi lại bằng máy quang phổ Waters Acquity SQD. Các kết quả quang phổ khối được báo cáo là tỷ lệ khối lượng trên điện tích.

Phương pháp UPLC-MS:

Thiết bị Waters Acquity UPLC được trang bị bộ dò PDA, máy đo quang phổ khối Waters Acquity SQD và cột Waters Acquity HSS T3 1,8 μm 2,1 x 50mm. Việc dò đỉnh được báo cáo ở toàn bộ dải quét 210 - 450nm. Các kết quả quang phổ khối được báo cáo là tỷ lệ khối lượng trên điện tích.

Dung môi rửa giải A: Nước + axit formic 0,05% + amoni axetat 3,75mM .

Dung môi rửa giải B: Axetonitril + axit formic 0,04% .

Lưu lượng: 1mL/min

Gradient:

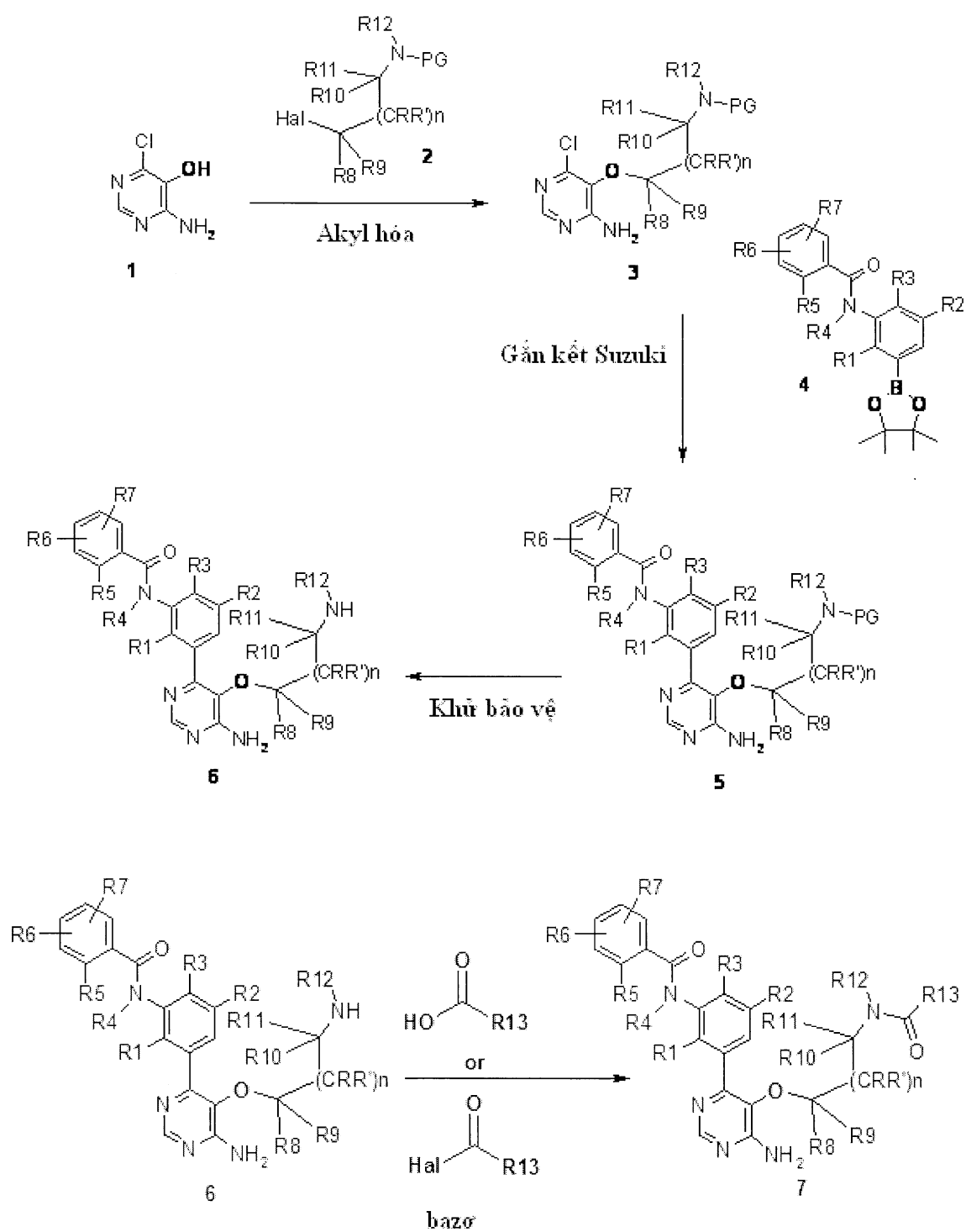
Thời gian [min]	% A (Dung môi rửa giải A)	% B (Dung môi rửa giải B)
0,00	95	5
1,40	2	98
1,80	2	98
1,90	95	5
2,00	95	5

Tất cả chất thử, nguyên liệu khởi đầu và chất trung gian được sử dụng trong các ví dụ này là sẵn có từ các nguồn thương mại hoặc điều chế dễ dàng bằng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Tổng hợp các hợp chất aminopyrimidin

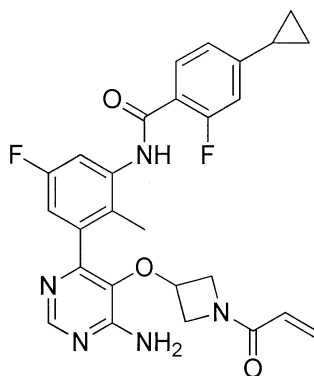
Các chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng chuỗi phản ứng bao gồm alkyl hóa 4-amino-6-clopyrimidin-5-ol (1) với alkyl halogenua (2) sử dụng bazơ thích hợp, gắn kết Suzuki với este boronic (4) sử dụng chất xúc tác paladi thích hợp, chẳng hạn như bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, khử bảo vệ bằng cách sử dụng axit thích hợp, chẳng hạn như TFA hoặc HCl tạo thành chất trung gian 6, chất trung gian này phản ứng với axit hoặc axit clorua thích hợp sử dụng chất thử gắn kết thích hợp, chẳng hạn như T3P, và bazơ thích hợp, chẳng hạn như DIPEA, hoặc trong trường hợp axit clorua sử dụng bazơ, chẳng hạn như DIPEA, để thu được hợp chất 7, tức là hợp chất theo sáng chế, như được thể hiện trong bảng sơ đồ :

Sơ đồ 1:

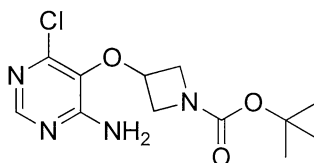


Ví dụ thực hiện sáng chế**Ví dụ 1**

N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamit



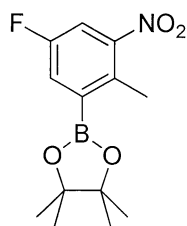
(1) tert-butyl 3-((4-amino-6-chloropyrimidin-5-yl)oxy)azetidin-1-carboxylat, INT 1



Thêm 4-amino-6-chloropyrimidin-5-ol (2,00g, 13,74mmol) sau đó là kali cacbonat (5,70g, 41,24mmol) vào dung dịch N-Boc-3-iodoazetidin (6,84g, 24,16mmol) trong DMF (37mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa. Chiết lại lớp chứa nước bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước (2x) và nước muối (2x), làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Làm khô phần thô trong chân không trong 30min. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (gradient DCM/MeOH, 0-5%). Nghiền nhỏ phần cặn phân lập được bằng xyclohexan. Lọc chất rắn màu trắng nhạt tạo thành ra, rửa bằng xyclohexan, làm khô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề INT 1 dạng chất rắn màu trắng nhạt.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 301,0, rt = 0,83min. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,98 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 4,93-4,70 (m, 1H), 4,23-3,95 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

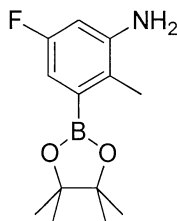
(2) 2-(5-fluoro-2-methyl-3-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan, INT 2



Thêm BISPIN (8,14g, 32,05mmol) sau đó là kali axetat (7,34g, 74,79mmol) vào hỗn hợp 1-bromo-5-fluoro-2-methyl-3-nitro-benzen (5,0g, 21,37mmol) và bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II) (0,78g, 1,06mmol) trong dioxan (200mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 6 giờ. Sau khi làm mát, pha loãng hỗn hợp màu nâu nhạt bằng nước (200mL) và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa và nước muối (2x), làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silic oxit; xyclohexan/EtOAc 9:1) để thu được INT 2 dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,79 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,31 (s, 12H).

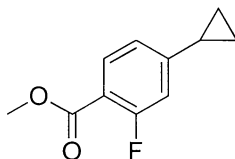
(3) 5-fluoro-2-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin, INT 3



Thêm Pd/C 10% (4,0g) vào dung dịch INT 2 (12,4g, 44,1mmol) trong EtOAc (300mL). Hydro hóa hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng và áp suất thông thường trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp qua Kieselgur (Supelco) và cô đặc dịch lọc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silic oxit, EtOAc) để thu được INT 3 dạng chất rắn màu be.

MS (ESI): 252,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 6,52-6,46 (m, 2H), 5,13 (br s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

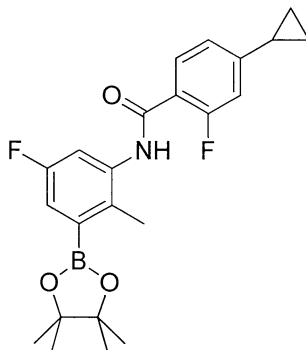
(4) Metyl 4-xyclopropyl-2-fluorobenzoat, INT 4



Khử khí hỗn hợp gồm methyl 4-bromo-2-flobenzoat (20,00g, 85,82mmol), axit xyclopropylboronic (9,68g, 112,69mmol) và kali phosphat (35,70g, 168,00mmol) trong toluen (250mL) bằng argon trong 5min. Sau đó, thêm trixyclohexylphosphin (2,36g, 8,41mmol) và nước (1,82mL, 101,00mmol) và sau đó khử khí hỗn hợp lần nữa bằng argon trong 5min. Thêm paladi(II) axetat (0,94g, 4,21mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C qua đêm. Tách hỗn hợp giữa EtOAc và nước. Lọc huyền phù qua nút lọc xelit. Phân tách các pha lọc, chiết lại lớp chứa nước bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (gradient xyclohexan/EtOAc, 0-15%) để thu được INT 4 dạng dầu màu cam.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 195,0, rt = 1,11min. 1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,83 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,15-1,03 (m, 2H), 0,84-0,73 (m, 2H).

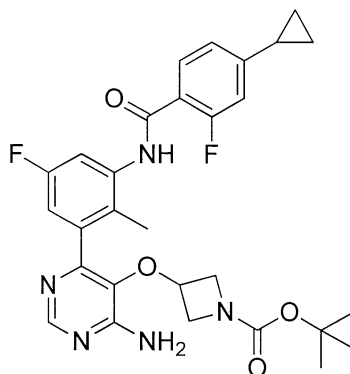
(5) 4-xyclopropyl-2-flo-N-(5-flo-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzamidit, INT 5



Thêm từng giọt dung dịch NaHMDS (1M trong THF, 35,1mL, 35,10mmol) vào dung dịch INT 3 (5,88g, 23,41mmol) và INT 4 (5,00g, 25,70mmol) trong THF (200mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 2 giờ, sau đó thêm dung dịch NaHMDS bổ sung (1M trong THF, 5,0mL, 5,00mmol). Sau khi khuấy thêm một giờ nữa, thêm dung dịch NaHMDS (1M trong THF, 5,0mL, 5,00mmol) và khuấy hỗn hợp thêm 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tạo huyền phù phần thô trong EtOAc và lọc. Rửa chất rắn thu được bằng EtOAc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất INT 5 dạng chất rắn màu be.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 414,2, $r_t = 1,45\text{min}$. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) 9,70 (br s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,31 (s, 12H), 1,08-0,99 (m, 2H), 0,82-0,73 (m, 2H).

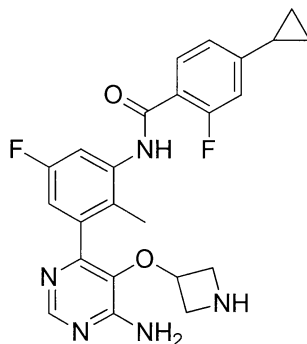
(6) tert-butyl 3-(((4-amino-6-(3-(4-cyclopropyl-2-fluorobenzamido)-5-fluoro-2-methylphenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)azetidin-1-carboxylat, INT 6



Thêm INT 5 (756 mg, 1,83mmol) sau đó là dung dịch natri cacbonat chứa nước (1M, 4,99mL, 4,99mmol) vào dung dịch INT 1 (500mg, 1,66mmol) trong DME (8,4mL) và nước (1,2mL). Khử khí hỗn hợp bằng argon trong 10min, sau đó thêm bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (58,3mg, 0,083mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10min ở 110°C bằng máy phản ứng vi sóng. Thêm tiếp INT 5 (137mg, 0,33mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C thêm 10min bằng máy phản ứng vi sóng. Tách hỗn hợp giữa EtOAc và dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa. Lọc chất rắn ra, rửa bằng nước và EtOAc, và làm khô trong chân không để thu được hợp chất INT 6 dạng chất rắn màu trắng nhạt. Chuyển dịch nước cái của phần lọc vào trong phễu chiết và phân tách các lớp. Chiết lại lớp chứa nước bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien DCM/EtOAc, 0-100%) để thu được tiếp INT 6 dạng chất rắn màu trắng nhạt.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 552,3, $r_t = 1,15\text{min}$. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) 9,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,21-6,91 (m, 5H), 4,31-4,16 (m, 1H), 3,77-3,46 (m, 4H), 2,08-1,99 (s, 3H và m chồng lên nhau, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,12-0,98 (m, 2H), 0,87-0,73 (m, 2H).

(7) N-(3-(6-amino-5-(azetidin-3-yloxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamidit, INT 7



Thêm từng giọt TFA (0,210mL, 2,72mmol) vào dung dịch INT 6 (100mg, 0,18mmol) trong DCM (2,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm. Cô đặc hỗn hợp và làm khô phần cặn trong chân không để thu được INT 7 thô dạng muối TFA dạng dầu màu nâu.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 452,3, rt = 0,73min. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 10,04 (s, 1H), 8,84 (s, br, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, br, 2H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 4,54-4,5 (m, 1H), 3,92-3,46 (m, br, 4H), 2,10-2,01 (s, 3H và m, 1H chồng lên nhau), 1,12-1,03 (m, 2H), 0,83-0,77 (m, 2H).

(8) N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamidit

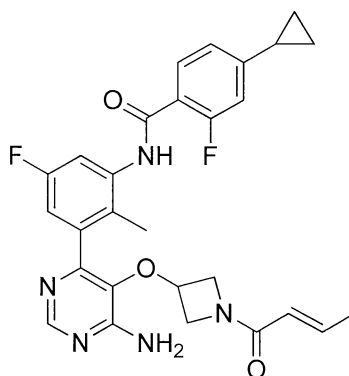
Thêm DIPEA (0,47mL, 2,71mmol) sau đó thêm dung dịch T3P (50% trong DMF) (0,51mL, 0,88mmol) vào dung dịch axit acrylic (73mg, 1,02mmol) trong DMF (1,5mL). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 20min. Thêm từng giọt dung dịch này vào dung dịch INT 7 (chứa 2,5eq TFA) (499mg, 0,68mmol) và DIPEA (0,36mL, 2,03mmol) trong DMF (5,3mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 90min. Pha loãng hỗn hợp với EtOAc và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa. Chiết lại lớp chứa nước bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước và nước muối (2x), làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien DCM/(MeOH với amoni hydroxit chứa nước 2%) , 0-10%) để thu được hợp chất tiêu đề Ví dụ 1 dạng chất rắn màu trắng sau đó nghiền nhỏ với dietyl ete.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 506,2, rt = 0,93min. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 9,89 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,2-7,0 (m, 5H), 6,15 (dd, 1H), 6,02 (dd,

1H), 5,61 (dd, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 2H), 3,8-3,66 (m, 2H), 2,08-1,99 (s, 3H và m, 1H chồng lên nhau), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H).

Ví dụ 2

(E)-N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-enoyl)azetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluor-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florbenzamid

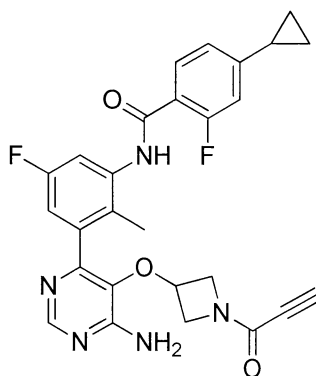


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ theo quy trình tương tự với ví dụ 1, thay thế axit acrylic bằng axit (E)-but-2-enoic ở bước 8.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 520,2, rt = 0,97min.

Ví dụ 3

N-(3-(6-amino-5-((1-propioloylazetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluor-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florbenzamid

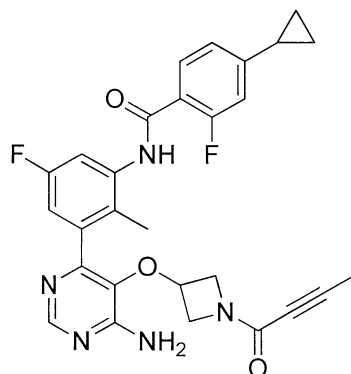


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ theo quy trình tương tự với ví dụ 1, thay thế axit acrylic bằng axit propiolic trong bước 8.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 504,2, rt = 0,95 min.

Ví dụ 4

N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-ynoyl)azetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamit

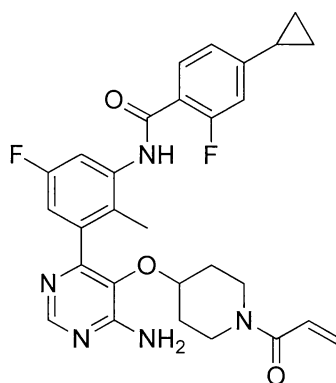


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ theo quy trình tương tự với ví dụ 1, thay thế axit acrylic bằng axit 2-butynoic trong bước 8.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 518,2, rt = 0,97min.

Ví dụ 5

N-(3-(5-((1-acryloylpiperidin-4-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamit

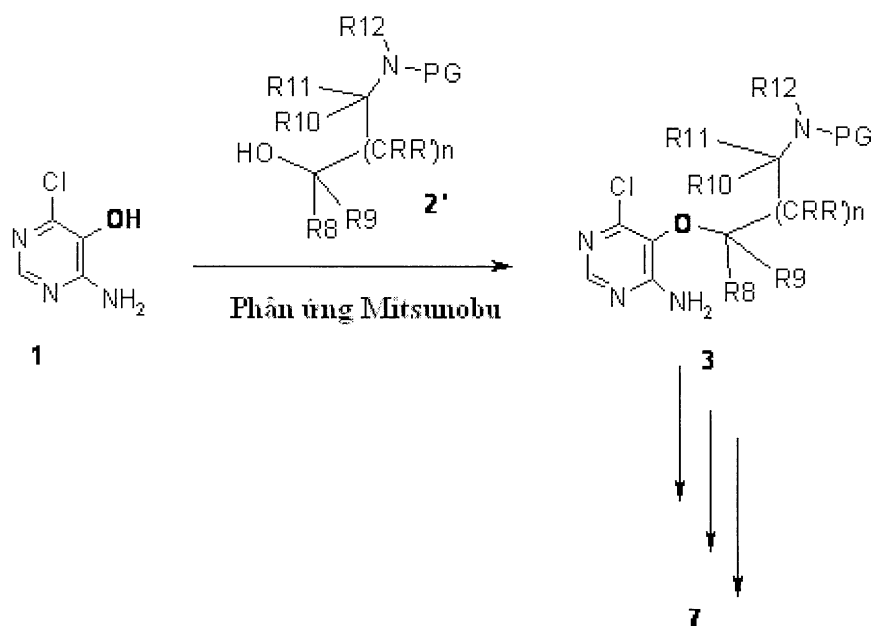


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ theo quy trình tương tự với ví dụ 1, thay thế N-Boc-3-iodoazetidin bằng N-Boc-4-bromopiperidin trong bước 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 534,2, rt = 0,94min.

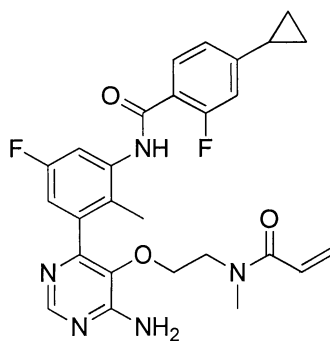
Ngoài ra, có thể điều chế các chất theo sáng chế bằng chuỗi phản ứng bao gồm phản ứng Mitsunobu của 4-amino-6-clopyrimidin-5-ol với rượu có công thức 2' sử dụng azodicarboxylat thích hợp, chẳng hạn như DIAD, và Smopex-301 hoặc triphenylphosphin; ngay sau khi đang tiến hành các chuỗi phản ứng theo sơ đồ, tức là gắn kết Suzuki với este boronic sử dụng chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) diclorua, khử bảo vệ bằng cách sử dụng axit thích hợp, chẳng hạn như TFA hoặc HCl, sau đó là sự hình thành amit của muối amoni hoặc amin tự do với axit và sử dụng chất thử gắn kết thích hợp, chẳng hạn như T3P, và bazơ thích hợp, chẳng hạn như DIPEA, hoặc với axit clorua sử dụng bazơ thích hợp, chẳng hạn như DIPEA, để thu được hợp chất theo sáng chế, tức là hợp chất có công thức 7, như được thể hiện trong sơ đồ 2 dưới đây:

Sơ đồ 2

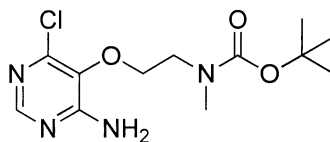


Ví dụ 6

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit



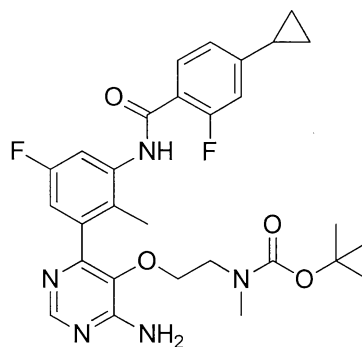
(1) tert-butyl (2-((4-amino-6-clopyrimidin-5-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamát, INT 8



Thêm N-Boc-N-metyl-2-hydroxyetylamin (6,07g, 34,64mmol) sau đó là SMOPEX-301 (1mmol/g, 30,90g, 30,90mmol) vào dung dịch 4-amino-6-clopyrimidin-5-ol (nồng độ 90%, 2,00g, 12,37mmol) trong THF (120mL). Sau đó, thêm từ từ dung dịch DIAD (6,01mL, 30,52mmol) trong THF (20mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp qua nút lọc xelit. Cô đặc dịch lọc thu được dầu, nghiền nhỏ dầu này với EtOAc và tạo thành kết tủa trắng. Lọc chất rắn ra để thu được INT 8. Cô đặc dịch nước cái và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica; gradien DCM/EtOAc, 0-100%) để thu được tiếp INT 8 dạng chất rắn màu be.

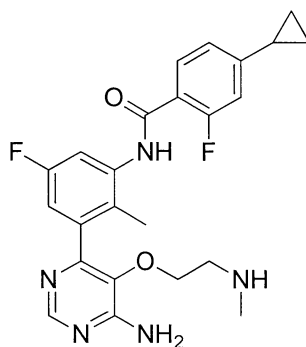
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 303,1, rt = 0,86min. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,97 (s, 1H), 7,26 (s, br, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,89 (s, br, 3H), 1,39 (s, 9H).

(2) tert-butyl (2-((4-amino-6-(3-(4-xyclopropyl-2-flobenzamido)-5-flo-2-metylphenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)etyl)(metyl)carbamát, INT 9



Thêm INT 5 (638mg, 1,54mmol) sau đó là dung dịch natri cacbonat chứa nước (1M, 4,21mL, 4,21mmol) vào dung dịch INT 8 (447mg, 1,48mmol) trong DME (7,0mL) và nước (1,0mL). Khử khí hỗn hợp bằng argon trong 10min và thêm bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (49,2 mg, 0,070mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 10min trong máy phản ứng vi sóng. Thêm tiếp INT 5 (232mg, 0,56mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C thêm 15min trong máy phản ứng vi sóng. Tách hỗn hợp giữa dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa và EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien DCM/EtOAc, 0-100%) để thu được INT 9 dạng chất rắn màu trắng nhạt. UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 554,3, $rt = 1,21min$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) đồng phân quay 9,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74-7,53 (m, 2H) 7,20-6,85 (m, 5H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,29-3,15 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,08-1,99 (s, 3H và m, 1H chồng lên nhau), 1,34 và 1,28 (s, 9H), 1,10-1,02 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 2H).

(3) N-(3-(6-amino-5-(2-(methylamino)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluor-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamid, INT 10



Thêm TFA (0,47mL, 6,05mmol) vào INT 9 (335mg, 0,61mmol) trong DCM (5,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 15hr. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong chân không để thu được INT 10 dạng muối TFA dạng dầu màu nâu.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 454,3, $r_t = 0,73\text{min}$. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 10,02 (s, 1H), 9,07-8,13 (s, v br, số lượng H không thể dự tính), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, br, 2H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,48 (s, 3H, trùng với đỉnh dung môi), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,11-1,03 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H).

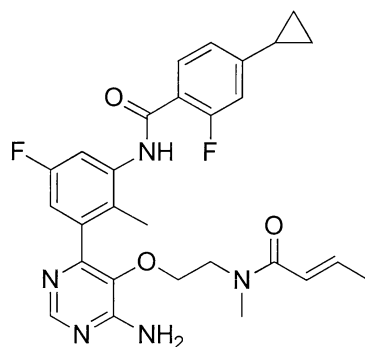
(4) N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit

Thêm DIPEA (0,302mL, 1,73mmol) sau đó là dung dịch T3P (50% trong DMF) (0,438mL, 0,750mmol) vào dung dịch axit acrylic (62mg, 0,87mmol) trong DMF (4,0mL). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 30min. Thêm từng giọt dung dịch này vào dung dịch INT 10 (chứa 3,0eq TFA, nồng độ 90%, 510mg, 0,577mmol) và DIPEA (0,302mL, 1,731mmol) trong DMF (2,0mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30min. Pha loãng hỗn hợp với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (2x) và nước muối (2x), làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien DCM/(MeOH với amoni hydroxit 2%) , 0-9%) để thu được hợp chất tiêu đề ví dụ 6 dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 508,3, $r_t = 0,95\text{min}$. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) đồng phân quay 9,77 và 9,56 (s, tổng 1H), 8,25-8,14 (m, 1H), 7,79-7,50 (m, 2H), 7,17-6,93 (m, 5H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,06 (t, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,63-3,40 (m, 4H), 2,80 và 2,49 (s, tổng 3H, đỉnh ở 2,49 trùng với đỉnh dung môi), 2,09-1,93 (m, 4H), 1,11-1,00 (m, 2H), 0,85-0,76 (m, 2H).

Ví dụ 7

(E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylbut-2-enamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamit

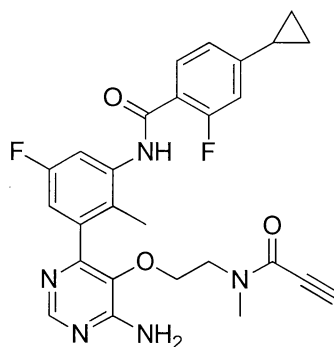


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế axit acrylic bằng axit (E)-but-2-enoic trong bước 4.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 522,2, rt = 0,97min.

Ví dụ 8

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylpropiolamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamit

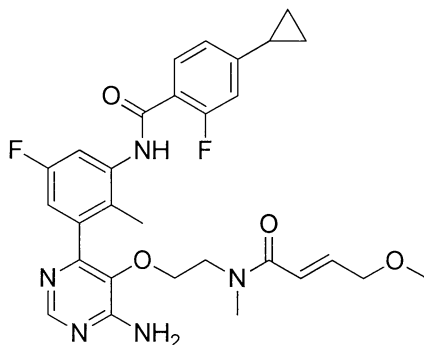


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế axit acrylic bằng axit propiolic trong bước 4.

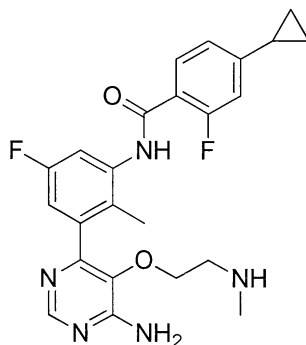
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 506,3, rt = 0,95min.

Ví dụ 9

(E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(4-methoxy-N-methylbut-2-enamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit



(1) N-(3-(6-amino-5-(2-(methylamino)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit, INT 11



Thêm HCl (2M trong dietyl ete, 20,0mL, 40,00mmol) vào dung dịch INT 9 (2,50g, 4,52mmol) trong DCM (30mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm và làm khô phần cặn trong chân không để thu được INT 11 dạng muối hydroclorua dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 454,2, rt = 0,70min. ^1H NMR (MeOD- d_3): δ (ppm) 8,60 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,10-3,80 (m, br, 2H), 3,39-3,20 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,19-1,07 (m, 2H), 0,89-0,77 (m, 2H).

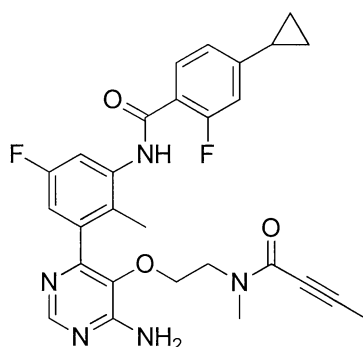
(2) (E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(4-methoxy-N-methylbut-2-enamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit

Điều chế hợp chất tiêu đề theo quy trình tương tự với bước 4 của ví dụ 6, thay thế INT 10 bằng INT 11 (muối hydrocloruat) và thay thế axit acrylic bằng axit (E)-4-metoxi-but-2-enoic.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 552,2, $rt = 0,93min$.

Ví dụ 10

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metylbut-2-ynamido)etoxypyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit

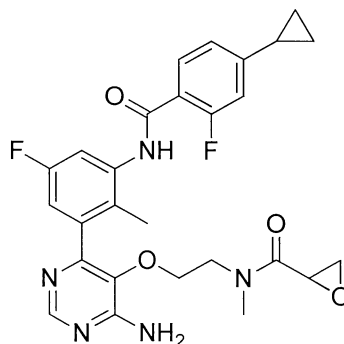


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế axit acrylic bằng axit 2-butynoic trong bước 4.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 520,2, $rt = 0,96min$.

Ví dụ 11

N-(2-((4-amino-6-(3-(4-xyclopropyl-2-flobenzamido)-5-flo-2-metylphenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)etyl)-N-metyloxiran-2-cacboxamit



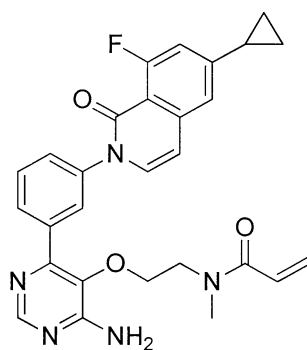
Thêm n-butyl liti (2,5M trong hexan, 0,145mL, 0,362mmol) vào dung dịch TBHP (5,5M trong decan, 0,079mL, 0,434mmol) trong THF (2,0mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp ở

-78°C trong 10min. Sau đó thêm dung dịch ví dụ 6 (147mg, 0,290mmol) trong THF (1,0mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp với nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (Xterra 150, nước/axetonitril Gradient) để thu được ví dụ 11 dạng chất rắn màu trắng sau khi đông khô.

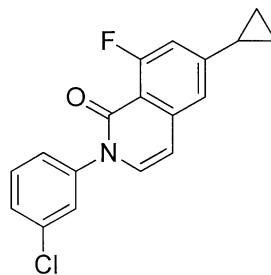
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 524,4, rt = 0,88min. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) các đồng phân quay 9,83 và 9,58 (s, tổng 1H), 8,26-8,15 (m, 1H), 7,78-7,61 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 7,22-6,90 (m, 5H), 3,84-3,39 (m, 5H), 2,89 (s, 1,2H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,44 (s, 1,8H, trùng với đỉnh dung môi), 2,10-1,93 (m, 4H), 1,12-0,99 (m, 2H), 0,87-0,74 (m, 2H).

Ví dụ 12

N-(2-((4-amino-6-(3-(6-xyclopropyl-8-flo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-yl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)ethyl)-N-metylacrylamit



(1) 2-(3-clophenyl)-6-xyclopropyl-8-floisoquinolin-1(2H)-on, INT 12

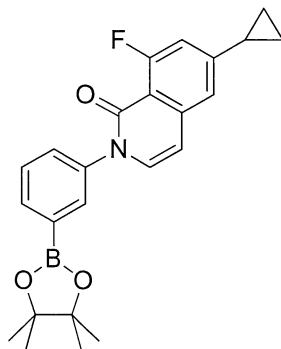


Khử khí hỗn hợp 1-clo-3-iodobenzen (0,439ml, 3,54mmol), 6-xyclopropyl-8-floisoquinolin-1(2H)-on (600mg, 2,95mmol), etyl 2-oxoxyclohexancarboxylat (0,094mL, 0,591mmol) và xesi cacbonat (2020mg, 6,20mmol) trong DMSO (15mL) bằng argon

trong 5min. Thêm đồng (I) iodua (112mg, 0,59mmol), đập kín bình phản ứng, khuấy hỗn hợp ở 120°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến RT và pha loãng bằng EtOAc (100mL). Lọc huyền phù đặc tạo thành qua Hyflo và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xyclohexan/EtOAc, 5-40%) để thu được INT 12 dạng chất rắn màu vàng.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 314,1, rt = 1,25min. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,61 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,14-1,05 (m, 2H), 0,92-0,83 (m, 2H).

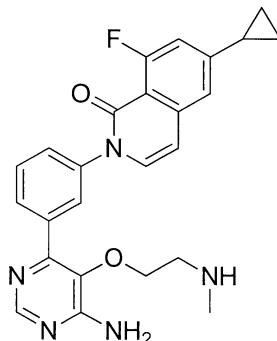
(2) 6-cyclopropyl-8-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isoquinolin-1(2H)-on, INT 13



Khử khí hỗn hợp INT 12 (808mg, 2,58mmol), BISPIN (981mg, 3,86mmol), X-Phos (123mg, 0,26mmol) và kali axetat (758mg, 7,73mmol) trong dioxan (13mL) trong argon trong 5min. Thêm tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (118mg, 0,13mmol) và đập kín bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 105°C trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến RT, lọc qua Hyflo và rửa bánh lọc bằng EtOAc. Thêm triphenylphosphin (169mg, 0,64mmol) vào dịch lọc. Cô đặc dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xyclohexan/EtOAc, 5-40%). Nghiền nhỏ phần cặn bằng hỗn hợp dietyl ete và pentan (1:1) vào lọc. Rửa bánh lọc bằng pentan và làm khô trong chân không để thu được INT 13 dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 406,3, rt = 1,40min. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,75-7,70 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,31 (s, 12H), 1,13-1,06 (m, 2H), 0,91-0,84 (m, 2H).

(3) 2-(3-(6-amino-5-(2-(methylamino)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6-cyclopropyl-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-one, INT 14



Điều chế chất trung gian INT 14 theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với các bước 2 và 3 của ví dụ, thay thế INT 5 bằng INT 13 trong bước 2, và tiến hành điều chế cơ bản trong bước 3 để thu được INT 14 dạng amin tự do.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 446,3, $rt = 0,71min$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,21 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,14-1,06 (m, 2H), 0,92-0,83 (m, 2H).

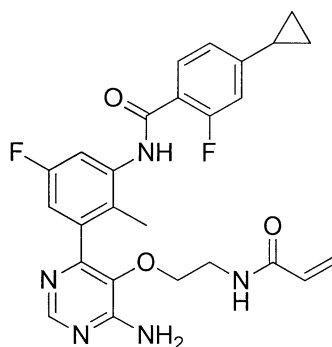
(4) N-(2-((4-amino-6-(3-(6-cyclopropyl-8-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-yl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)ethyl)-N-methylacrylamit

Thêm acryloyl clorua (14 μ l, 0,172mmol) vào dung dịch INT 14 (73mg, 0,16mmol) và DIPEA (86 μ l, 0,492mmol) trong THF (1,6mL) ở $-20^\circ C$. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở $-20^\circ C$ trong 10min. Pha loãng hỗn hợp với dung dịch natri cacbonat chứa nước (2 M) và nước và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng SFC để thu được ví dụ 12 dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 500,4, $rt = 0,93min$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) các đồng phân quay 8,26-8,18 (m, 1H), 8,04-7,87 (m, 2H), 7,64-7,43 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,16-7,03 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,85 và 6,69 (dd, tổng 1H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,60 (t, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,04 và 2,76 (s, tổng 3H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,16-1,05 (m, 2H), 0,93-0,83 (m, 2H).

Ví dụ 13

N-(3-(5-(2-acrylamidoethoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamit

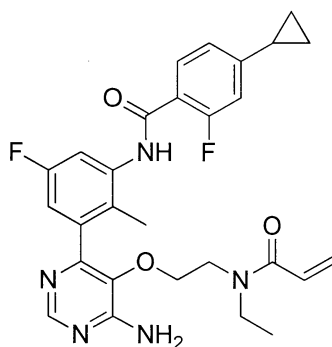


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6 thay thế N-Boc-N-methyl-2-hydroxyethylamin bằng N-Boc-2-hydroxyethylamin trong bước 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 494,2, rt = 0,91min.

Ví dụ 14

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-ethylacrylamido)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamit

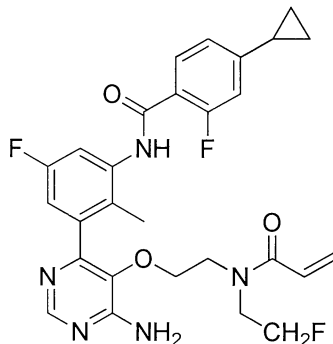


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-Boc-N-methyl-2-hydroxyethylamin bằng N-Boc-N-ethyl-2-hydroxyethylamin trong bước 1.

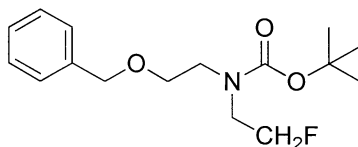
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 522,4, rt = 0,99min.

Ví dụ 15

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-(2-floetyl)acrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit



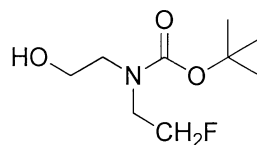
(1) tert-butyl (2-(benzyloxy)etyl)(2-floetyl)carbamate, INT 15



Thêm natri triaxetoxyborohydrua (10,44g, 49,26mmol) vào dung dịch 2-floetanamin hydroclorua (4,35g, 43,71mmol) và 2-(benzyloxy)-axetaldehyt (6,04g, 5,65mL, 40,22mmol) trong MeOH (70mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp. Hấp thụ phần cạn trong EtOAc và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa, nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Hấp thụ phần cạn trong dung dịch NaOH chứa nước (2M, 175mL, 350mmol) và thêm di-tert-butyl dicacbonat (17,65g, 80,87mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm. Pha loãng hỗn hợp với nước và EtOAc. Tách các lớp. Chiết lại lớp chứa nước bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cạn bằng sắc ký nhanh (silica, gradien xyclohexan/EtOAc, 0-10%) để thu được INT 15 dạng dầu không màu nhạt.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 298,3. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,41-7,24 (m, 5H), 4,59-4,39 (m, 4H), 3,59-3,45 (m, 4H), 3,44-3,36 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 9H).

(2) N-Boc-N-(2-floetyl)-2-hydroxyetylamin, INT 16



Thêm Pd-C 10% (340mg) vào dung dịch INT 15 (3,40g, 11,43mmol) trong THF (115mL). Hydro hóa hỗn hợp phản ứng ở RT và áp suất thông thường trong 7 giờ. Thêm Pd-C 10% (340 mg), và hydro hóa hỗn hợp phản ứng ở RT và áp suất thông thường qua đêm. Thêm tiếp Pd-C 10% (340 mg), và hydro hóa hỗn hợp phản ứng ở RT và áp suất thông thường trong 4 giờ tiếp theo. Pha loãng hỗn hợp với DCM, lọc qua nút lọc Xelit và cô đặc để thu được INT 16 thô dạng dầu không màu.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 208,2. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 4,70-4,63 (m, 1H), 4,54 (t, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,53 (t, 1H), 3,46 (t, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

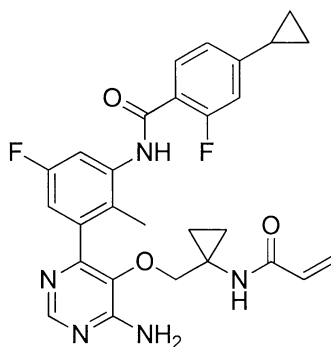
(3) N-(3-(6-amino-5-(2-(N-(2-floetyl)acrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit

Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-Boc-N-metyl-2-hydroxyetylamin bằng INT 16 trong bước 1.

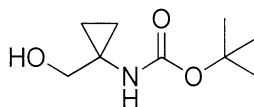
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 540,3, $r_t = 0,96\text{min}$.

Ví dụ 16

N-(3-(5-((1-acrylamidoxycyclopropyl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit



(1) N-Boc-1-(hydroxymethyl)-cyclopropylamin, INT 17



Thêm dung dịch liti borohydrua (2M trong THF, 40,0mL, 80,00mmol) vào dung dịch methyl 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclopropanecarboxylat (9,30g, 43,20mmol) trong THF (45mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C và làm ngừng cẩn thận bằng nước. Chiết hỗn hợp với diethyl ete (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc để thu được INT 17 thô dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 188,2. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,03 (s, 1H), 4,55 (t, 1H), 3,38 (d, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,63-0,50 (m, 4H).

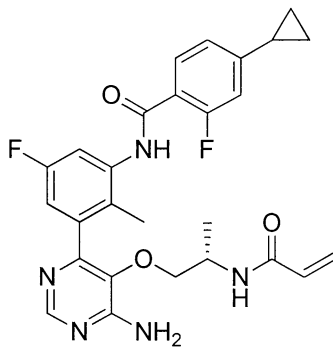
(2) N-(3-(5-((1-acrylamidoxycyclopropyl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamide

Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-Boc-N-methyl-2-hydroxyethylamin bằng INT 17 trong bước 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 520,4, $r_t = 0,95\text{min}$.

Ví dụ 17

(S)-N-(3-(5-(2-acrylamidopropoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamide

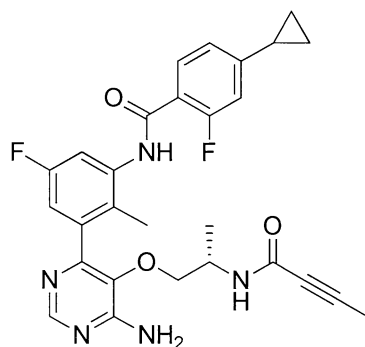


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-Boc-N-methyl-2-hydroxyethylamin bằng (S)-2-(Boc-amino)-1-propanol trong bước 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 508,2, $r_t = 0,95\text{min}$.

Ví dụ 18

(S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(but-2-ynamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-flobenzamidit

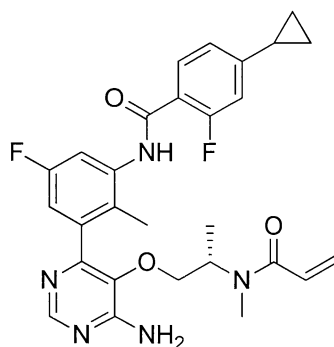


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-Boc-N-methyl-2-hydroxyetylamin bằng (S)-2-(Boc-amino)-1-propanol trong bước 1, và thay thế axit acrylic bằng axit 2-butynoic trong bước 4.

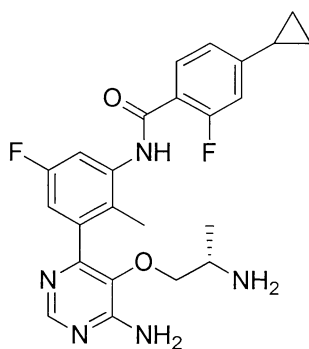
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 520,2, $rt = 0,97min$.

Ví dụ 19

(S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-flobenzamidit



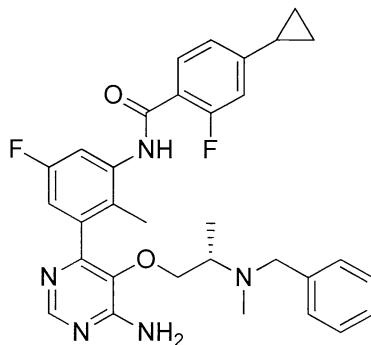
(1) (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-aminopropoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-flobenzamidit, INT 18



Điều chế INT 18 theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với INT 10, thay thế N-Boc-N-metyl-2-hydroxyetylamin bằng (S)-2-(Boc-amino)-1-propanol trong bước 1, và thay thế TFA bằng HCl trong bước 3 để thu được INT 18 dạng muối hydroclorua.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 454,3, rt = 0,73min.

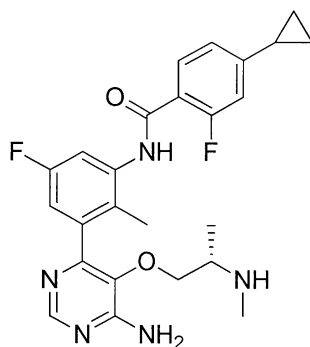
(2) (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(benzyl(metyl)amino)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluorophenyl)-4-cyclopropyl-2-flobenzamid, INT 19



Thêm DIPEA (0,489mL, 2,80mmol), sau đó là axit axetic (0,321mL, 5,60mmol) vào dung dịch INT 18 (chứa 2eq HCl, 590mg, 1,12mmol) trong MeOH (30mL). Sau đó thêm dung dịch benzaldehyt (131mg, 1,23mmol) trong MeOH (3mL). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 1h, sau đó thêm natri xyanoborohydrua (77mg, 1,23mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 1 giờ. Thêm tiếp natri xyanoborohydrua (35mg, 0,561mmol) và khuấy hỗn hợp thêm một giờ. Thêm formaldehyt (37% trong nước, 1,00mL, 13,45mmol), và tiếp tục khuấy thêm một giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp với DCM và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien DCM/EtOAc, 0-100%) để thu được INT 19 dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 558,4, rt = 0,90min. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 9,79

(s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34-7,14 (m, 7H), 7,12-6,95 (m, 3H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,11-0,99 (m, 2H), 0,83-0,70 (m, 2H).

(3) (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(methylamino)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamit, INT 20



Thêm Pd-C 10% (47mg) vào dung dịch INT 19 (470mg, 0,843mmol) trong MeOH (9mL). Hydro hóa hỗn hợp phản ứng ở RT và áp suất thông thường trong 18 giờ. Thêm tiếp Pd-C 10% (47mg) và hydro hóa phản ứng ở RT và áp suất thông thường qua đêm. Pha loãng hỗn hợp với DCM và lọc qua nút lọc Xelit. Cô đặc dịch lọc và làm khô phần cặn trong chân không để thu được INT 20 thô dạng chất rắn màu nâu xám. UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 468,4, $rt = 0,76min$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 9,84 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,28 (s, br, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 3,34-3,25 (m, 3H), 3,17 (s, br, 1H), 2,17-1,98 (m, 7H), 1,67 (s, br, 1H), 1,08-1,01 (m, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H).

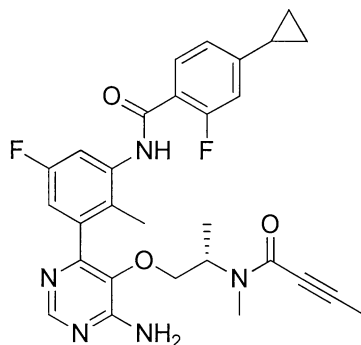
(4) (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamit

Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với bước 4 của ví dụ 6, thay thế INT 10 bằng INT 20.

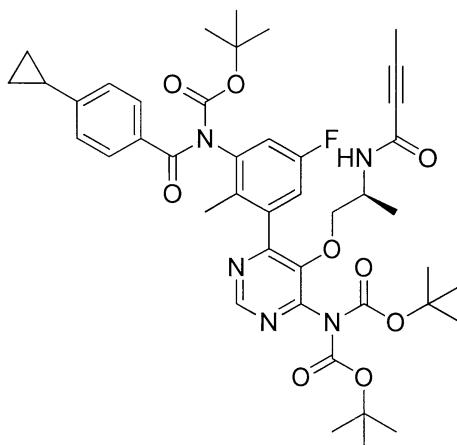
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 522,3, $rt = 0,99min$.

Ví dụ 20

(S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metylbut-2-ynamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluor-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit



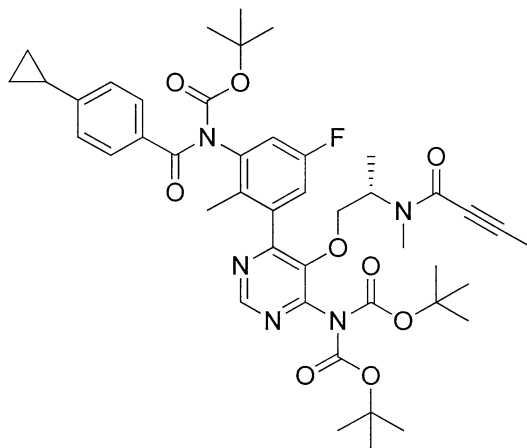
(1) (S)-tert-butyl (5-(2-(but-2-ynamido)propoxy)-6-(3-(N-(tert-butoxycarbonyl)-4-xyclopropylbenzamido)-5-fluor-2-metylphenyl)pyrimidin-4-yl)(tert-butoxycarbonyl)carbamate, INT 21



Thêm DIPEA (0,200mL, 1,15mmol) sau đó là di-tert-butyl dicacbonat (233mg, 1,07mmol) và 4-(dimetylaminopyridine (4mg, 0,033mmol) vào dung dịch ví dụ 18 (152mg, 0,29mmol) trong THF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm. Thêm tiếp di-tert-butyl dicacbonat (100mg, 0,46mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 1,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xyclohexan/EtOAc, 0-100%) để thu được INT 21 dạng cặn màu vàng.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 820,4, $rt = 1,48min$.

(2) (S)-tert-butyl tert-butoxycarbonyl(6-(3-(N-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyclopropylbenzamido)-5-fluoro-2-methylphenyl)-5-(2-(N-methylbut-2-ynamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)carbamate, INT 22



Thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 26mg, 0,65mmol) vào dung dịch INT 21 (257mg, 0,31mmol) và ioduametan (0,040mL, 0,64mmol) trong DMF (5,0mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ trong khi làm ấm đến RT. Rót hỗn hợp vào HCl chứa nước (0,5M) và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xyclohexan/EtOAc, 0-100%) để thu được INT 22.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 834,5, rt = 1,49min.

(3) (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylbut-2-ynamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-flobenzamidit

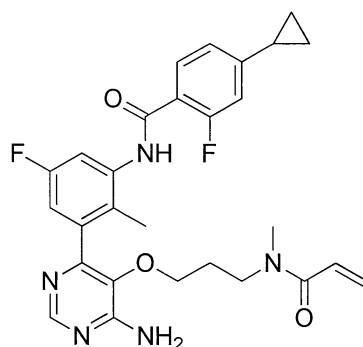
Thêm TFA (0,200mL, 2,60mmol), sau đó là từng giọt nước vào dung dịch INT 22 (117mg, 0,14mmol) trong DCM (5,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm. Cô đặc hỗn hợp. Hấp thụ phần cặn trong EtOAc và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa. Chiết lại lớp chứa nước bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien EtOAc/MeOH, 0-15%) sau đó tinh chế bằng SFC để thu được ví dụ 20.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 534,3, rt = 1,02min. . ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) các đồng phân quay 8,65-8,54 (m, 1H), 8,38 và 8,33 (s, tổng 1H), 8,19-8,05 (m, 2H), 7,07-6,95 (m, 2H), 6,90-6,82 (m, 1H), 5,76 và 5,23 (s, tổng 2H), 4,99-4,92 và 4,76-4,68 (m, tổng 1H),

3,54-3,45 (m, 1H), 3,43-3,37 và 3,28-3,21 (m, tổng 1H), 2,91 và 2,65 (s, tổng 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03-1,92 (trùng s và m, tổng 4H), 1,15-1,08 (m, 2H), 1,01 và 0,95 (d, tổng 3H), 0,83-0,77 (m, 2H).

Ví dụ 21

N-(3-(6-amino-5-(3-(N-methylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-flobenzamidit

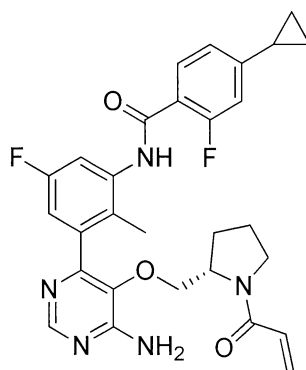


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-Boc-N-metyl-2-hydroxyetylamin bằng N-Boc-N-metyl-3-hydroxypropylamin trong bước 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 522,4, $r_t = 0,95\text{min}$.

Ví dụ 22

(S)-N-(3-(5-(((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-flobenzamidit

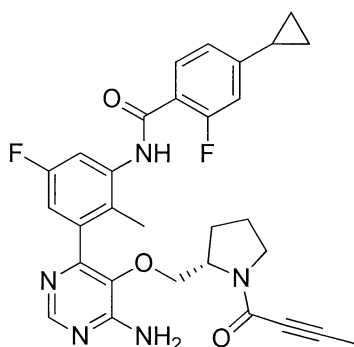


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-Boc-N-metyl-2-hydroxyetylamin bằng (S)-N-Boc-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin trong bước 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 534,3, $rt = 1,00min$.

Ví dụ 23

(S)-N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamit

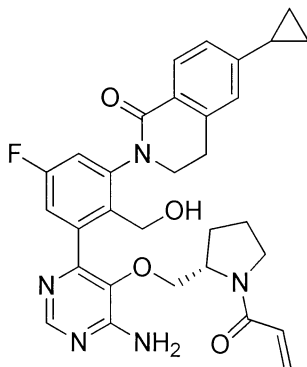


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-Boc-N-metyl-2-hydroxyetylamin bằng (S)-N-Boc-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin trong bước 1, và thay thế axit acrylic bằng axit 2-butynoic trong bước 4.

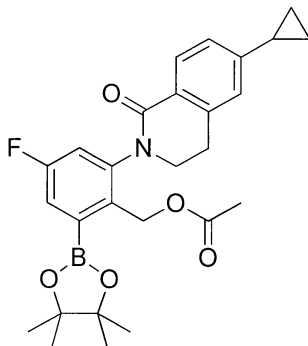
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 546,3, $rt = 1,02min$.

Ví dụ 24

(S)-2-(3-(5-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-(hydroxymetyl)phenyl)-6-cyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



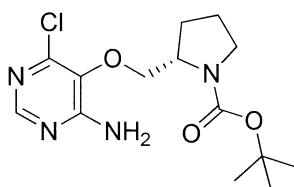
(1) 2-(6-cyclopropyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl axetat, INT 23



Điều chế INT 23 theo quy trình tương tự với INT 2, thay thế 1-bromo-5-fluoro-2-methyl-3-nitro-benzen bằng 2-bromo-6-(6-cyclopropyl-1-oxo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-benzyl ester của axit axetic (WO2010/000633).

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 480,4, $rt = 1,36min$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,76 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,31 (s, 12H), 1,05-1,00 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H).

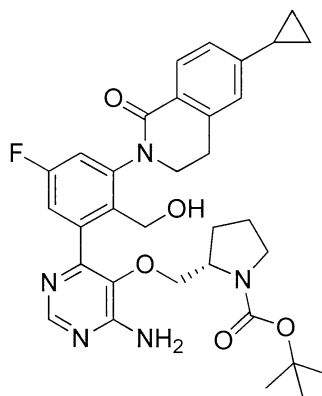
(2) (S)-tert-butyl 2-(((4-amino-6-chloropyrimidin-5-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat, INT 24



Điều chế INT 24 theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với bước 1 của ví dụ 6, thay thế N-Boc-N-methyl-2-hydroxyethylamin bằng (S)-N-boc-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 329,2, $rt = 0,97min$.

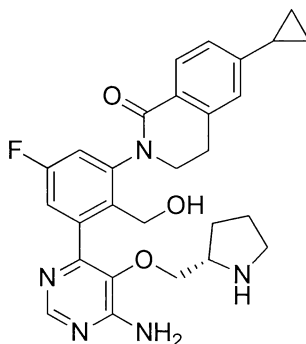
(3) (S)-tert-butyl 2-(((4-amino-6-(3-(6-cyclopropyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-5-fluoro-2-(hydroxymethyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat, INT 25



Thêm INT 23 (212mg, 0,44mmol) sau đó là dung dịch natri cacbonat chứa nước (1M, 1,20mL, 1,20mmol) vào dung dịch INT 24 (nồng độ 66%, 200mg, 0,40mmol) trong DME (3,0mL) và nước (0,43mL). Khử khí hỗn hợp bằng argon trong 10min, sau đó thêm bis(triphenylphosphin)-paladi(II) diclorua (14mg, 0,020mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 6 giờ. Sau đó làm lạnh đến RT, thêm dung dịch NaOH chứa nước (2M, 2,0mL, 4,00mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 20min. Pha loãng hỗn hợp với dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien DCM/EtOAc, 0-100%) để thu được INT 25 dạng chất rắn màu be.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 604,5, rt = 1,20 min. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04-6,87 (s, br, 2H), 4,86-4,66 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,64-3,53 (m, 2H), 3,35-3,00 (m, 4H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,64-1,44 (m, 4H), 1,40-1,24 (m, 9H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,79-0,76 (m, 2H).

(4) (S)-2-(3-(6-amino-5-(pyrrolidin-2-ylmetoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-(hydroxymethyl)phenyl)-6-cyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on, INT 26



Điều chế INT 26 theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với bước 3 của ví dụ 6, thay thế INT 9 bằng INT 25.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 504,4, $rt = 0,75min$.

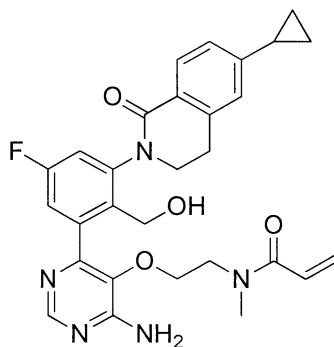
(5) (S)-2-(3-(5-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-(hydroxymethyl)phenyl)-6-cyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one

Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với bước 4 của ví dụ 6, thay thế INT 10 bằng INT 26.

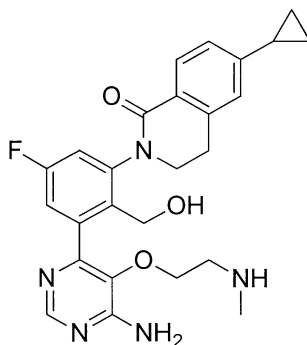
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 558,4, $rt = 0,98min$.

Ví dụ 25

N-(2-((4-amino-6-(3-(6-cyclopropyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-5-fluoro-2-(hydroxymethyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)ethyl)-N-methylacrylamit



(1) 2-(3-(6-amino-5-(2-(methylamino)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-(hydroxymethyl)-phenyl)-6-cyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one, INT 27



Điều chế INT 27 theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với INT 26, thay thế INT 24 bằng INT 8 trong bước 3, và tinh chế muối TFA qua ống SPE (nhựa PL-HCO₃ MP) để thu được INT 27 dạng amin tự do trong bước 4.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 478,3, $rt = 0,62min$.

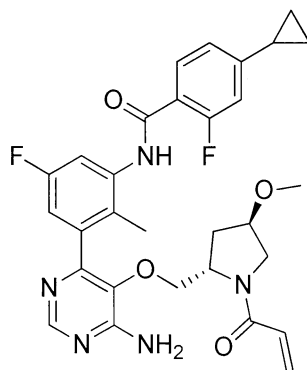
(2) N-(2-((4-amino-6-(3-(6-cyclopropyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-5-flo-2-(hydroxymethyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)ethyl)-N-methylacrylamit

Thêm dung dịch acryloyl clorua (24,64 mg, 0,272mmol) trong DCM (0,6mL) vào dung dịch INT 27 (amin tự do, 130mg, 0,272mmol) và DIPEA (0,238mL, 1,361mmol) trong DCM (9,0mL) ở $-20^{\circ}C$. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở $-20^{\circ}C$ trong 10min. Pha loãng hỗn hợp với DCM và rót vào nước muối. Chiết lại lớp chứa nước bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat và lọc. Nạp trực tiếp dịch lọc vào ống silic oxit và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien heptan/axeton, 0-80%) để thu được chất rắn màu trắng. Nghiền nhỏ phần cặn trong axetonitril, lọc, và rửa bằng axetonitril. Làm khô chất rắn trong chân không để thu được ví dụ 25 dạng chất rắn màu trắng.

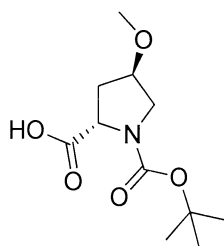
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 530,5, $rt = 0,89min$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) các đồng phân quay 8,23-8,16 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,20-7,04 (m, 5H), 6,70-6,60 (m, 1H), 6,11-6,00 (m, 1H), 5,69-5,53 (m, 1H), 4,77-4,61 (m, 1H), 4,37-4,24 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,89-2,55 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,08-0,99 (m, 2H), 0,81-0,74 (m, 2H).

Ví dụ 26

N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-flobenzamid



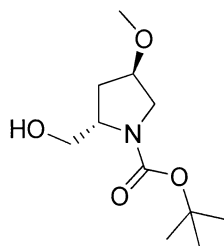
(1) axit (2S,4R)-N-boc-4-metoxypyrolidin-2-carboxylic, INT 28



Điều chế INT 28 theo quy trình tương tự với quy trình trong WO2002/102790.

MS (ESI): $[M-H]^-$ 244,2. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) các đồng phân quay 4,05-3,97 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,39 và 1,33 (s, tổng 9H).

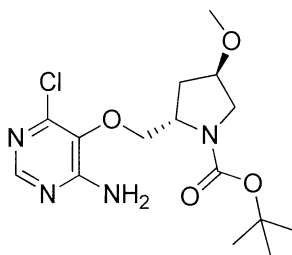
(2) (2S,4R)-N-boc-2-(hydroxymethyl)-4-metoxypyrolidin, INT 29



Thêm từng giọt dung dịch phức boran tetrahydrofuran (1M trong THF, 30,6mL, 30,6mmol) vào dung dịch INT 28 (5,00g, 20,39mmol) trong THF (100mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 6 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C và thêm từng giọt nước (80mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 0°C trong 1 giờ, sau đó pha loãng với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch axit xitric 10% chứa nước, dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Làm khô phần cặn trong chân không để thu được INT 29 thô dạng chất lỏng không màu.

MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 176,1. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 4,69 (t, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,73 (s, v br, 1H), 3,48-3,36 (m, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

(3) (2S,4R)-tert-butyl 2-(((4-amino-6-clopyrimidin-5-yl)oxy)methyl)-4-metoxypyrolidin-1-carboxylat, INT 30



Điều chế INT 30 theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với bước 1 của ví dụ 6 thay thế N-boc-N-metyl-2-hydroxyetylamin bằng INT 29.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 359,3, $rt = 0,91min$.

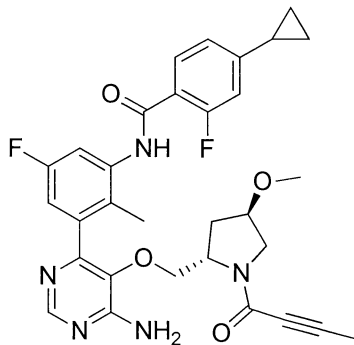
(4) N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit

Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6 thay thế INT 8 bằng INT 30 trong bước 2.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 564,4, $rt = 0,98min$.

Ví dụ 27

N-(3-(6-amino-5-(((2S,4R)-1-(but-2-ynoyl)-4-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit

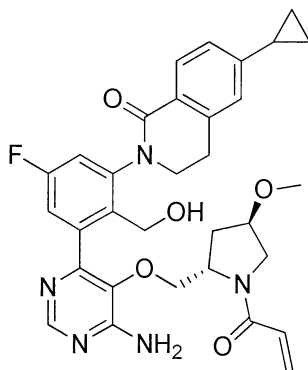


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6 thay thế N-boc-N-metyl-2-hydroxyetylamin bằng INT 29 trong bước 1, và thay thế axit acrylic bằng axit 2-butynoic trong bước 4.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 576,4, $rt = 1,01min$.

Ví dụ 28

2-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-(hydroxymethyl)phenyl)-6-cyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

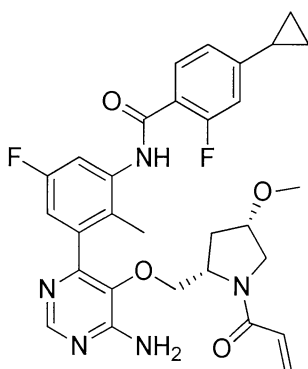


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 24, thay thế INT 24 bằng INT 30 trong bước 3.

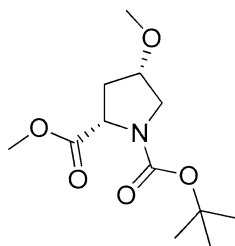
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 588,5, $r_t = 0,95\text{min}$.

Ví dụ 29

N-(3-(5-(((2S,4S)-1-acryloyl-4-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-flobenzamidit



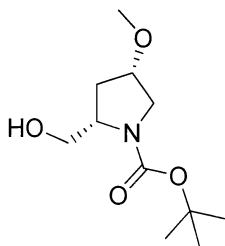
(1) (2S,4S)-metyl N-boc-4-metoxypyrolidin-2-carboxylat, INT 31



Thêm bạc oxit (2,83g, 12,23mmol) sau đó là iodometan (15,0mL, 240,95mmol) vào dung dịch (2S,4S)-metyl N-boc-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (3,00g, 12,23mmol) trong axetonitril (60mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong 4 giờ. Thêm tiếp iodometan (5,0mL, 80,32mmol) và khuấy hỗn hợp ở 85°C thêm tiếp 5 giờ. Lọc hỗn hợp qua nút lọc Xelit. Pha loãng dịch lọc bằng dietyl ete và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa. Chiết lại lớp chứa nước bằng dietyl ete. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc để thu được INT 31 thô dầu màu vàng nhạt.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 260,3. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) các đồng phân quay 4,30-4,23 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,64 và 3,61 (s, tổng 3H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,17 và 3,16 (s, tổng 3H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,41 và 1,34 (s, tổng 9H).

(2) (2S,4S)-N-boc-2-(hydroxymetyl)-4-metoxypyrolidin, INT 32



Thêm dung dịch liti borohydrua (2M trong THF, 11,96mL, 23,91mmol) vào dung dịch INT 31 (3,10g, 11,96mmol) trong THF (120mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C và rót vào nước đá. Khuấy hỗn hợp trong 15min ở RT, sau đó chiết bằng dietyl ete. Chiết lại lớp chứa nước bằng dietyl ete. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc để thu được INT 32 thô dạng dầu không màu.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 232,3. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 4,64 (t, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,68-3,44 (m, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

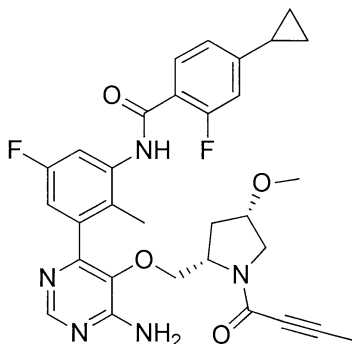
(3) N-(3-(5-(((2S,4S)-1-acryloyl-4-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit

Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-boc-N-metyl-2-hydroxyetylamin bằng INT 32 trong bước 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 564,4, $rt = 0,99min$.

Ví dụ 30

N-(3-(6-amino-5-(((2S,4S)-1-(but-2-ynoyl)-4-metoxypyrolidin-2-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamit

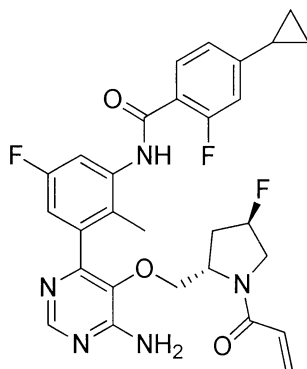


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-boc-N-methyl-2-hydroxyethylamin bằng INT 32 trong bước 1, và thay thế axit acrylic bằng axit 2-butynoic trong bước 4.

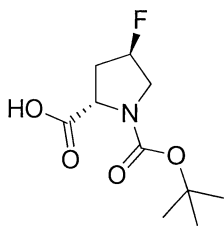
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 576,4, $rt = 1,02min$.

Ví dụ 31

N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-fluoropyrrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamit



(1) axit (2S,4R)-N-boc-4-fluoropyrrolidin-2-carboxylic, INT 33



Làm lạnh dung dịch (2S,4R) methyl N-boc-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxylat (250g, 1,02mol), triphenylphosphin (401g, 1,53mmol) và axit benzoic (187g, 1,53 mol) trong THF (3,50L) để đạt được nhiệt độ bên trong là -4°C , sau đó thêm dung dịch diethyl azodicarboxylat (40% trong toluen, 625mL, 1,43mmol) trong THF (1,50L) trong 1 giờ. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy ở RT qua đêm. Cô đặc hỗn hợp. Hấp thụ phần cặn trong diethyl ete (2,5 L) và hồi lưu hỗn hợp trong 1 giờ. Làm lạnh huyền phù đến 0°C , lọc chất rắn trắng ra, và rửa bằng etanol lạnh. Cô đặc dịch lọc. Hòa tan phần cặn trong hỗn hợp ấm có tỷ lệ hexan/EtOAc là 4:1 (1,5 L) và khuấy ở RT trong 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến 10°C và xử lý bằng hexan (250mL). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 30min và tạo thành kết tủa. Lọc chất rắn ra và rửa bằng hexan lạnh (150mL). Cô đặc dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; hexan/EtOAc 4:1) để thu được (2S,4S)-2-methyl N-boc-4-(benzoyloxy)pyrrolidin-2-carboxylat dạng chất rắn màu trắng.

Thêm natri cacbonat (98g, 0,92mol) sau đó thêm tiếp MeOH (0,5L) vào dung dịch (2S,4S)-2-methyl N-boc-4-(benzoyloxy)pyrrolidin-2-carboxylat (248g, 0,71mol) trong MeOH (4,5L). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 4 giờ. Lọc hỗn hợp, và cô đặc dịch lọc đến thể tích xấp xỉ 1L. Pha loãng dung dịch với EtOAc (5,0L), làm lạnh đến 5°C và rửa bằng nước. Chiết lại lớp chứa nước bằng EtOAc (2x). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối và hỗn hợp nước muối là nước có tỷ lệ 1:1, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Kết tinh phần cặn từ DCM/hexan để thu được (2S,4S)-2-methyl N-boc-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carboxylat dạng chất rắn màu trắng.

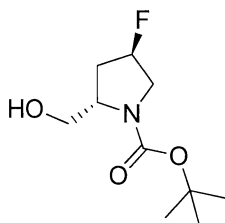
Thêm từng giọt (diethylamino)lưu huỳnh triflorua (567mL, 4,29 mol) vào dung dịch (2S,4S)-2-methyl N-boc-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carboxylat (270g, 1,10 mol) trong DCM (2,6 L) ở -80°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp đến -78°C và sau đó thêm vào dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa được làm lạnh đến -10°C . Trong khi thêm, giữ nhiệt độ bên trong ở dưới 5°C . Sau đó khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30min. Tách các lớp, chiết lại lớp chứa nước bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ gom

được bằng dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien hexan/EtOAc, 10-40%) để thu được (2S,4R)-2-metyl N-boc-4-flo-pyrolidin-2-carboxylat dạng dầu màu vàng.

Thêm từng giọt dung dịch natri hydroxit (4,2g, 105,00mmol) trong nước (30mL) vào dung dịch (2S,4R)-2-metyl N-boc-4-flo-pyrolidin-2-carboxylat (13,0g, 52,58mmol) trong dioxan (270mL) ở 15°C. Làm lạnh hỗn hợp đến 7°C và khuấy huyền phù đến 7°C qua đêm. Thêm axit axetic (80mL) và pha loãng hỗn hợp với DCM. Tách các lớp, chiết lại lớp chứa nước bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Kết tinh phân cận từ dietyl ete/hexan để thu được INT 33 dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI): $[M-H]^-$ 232,2. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) các đồng phân quay 12,72 (s, br, 1H), 5,40-5,21 (m, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 3,58-3,36 (m, 1H), 2,60-2,44 (m, 1H, trùng với đỉnh dung môi), 2,19-1,97 (m, 1H), 1,41 và 1,36 (s, tổng 9 H).

(2) (2S,4R)-N-boc-2-(hydroxymetyl)-4-flopyrolidin, INT 34



Thêm dung dịch phức boran tetrahydrofuran (1M trong THF, 32,2mL, 32,20mmol) vào dung dịch INT 33 (5,00g, 21,44mmol) trong THF (105mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C và thêm từng giọt nước (100mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 0°C trong 1 giờ, sau đó chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch axit xitric chứa nước 10%, dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc để thu được INT 34 thô dạng dầu màu vàng.

MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 164,2. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 5,23 (d, 1H), 4,74 (t, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,41-3,23 (m, 1H), 2,22-2,05 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

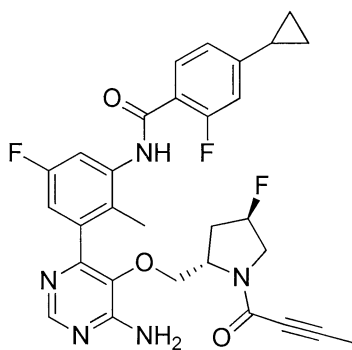
(3) N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-flopyrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit

Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-boc-N-metyl-2-hydroxyetylamin bằng INT 34 trong bước 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 552,5, rt = 1,00min.

Ví dụ 32

N-(3-(6-amino-5-(((2S,4R)-1-(but-2-ynoyl)-4-flopyrolidin-2-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit

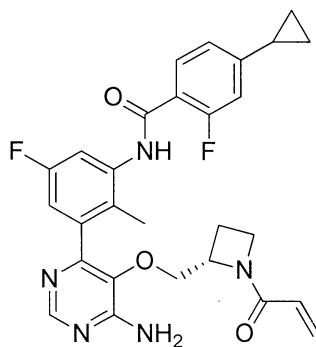


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-boc-N-metyl-2-hydroxyetylamin bằng INT 34 trong bước 1, và thay thế axit acrylic bằng axit 2-butynoic trong bước 4.

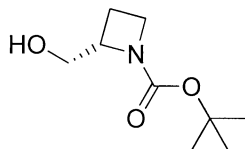
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 564,5, rt = 1,03min.

Ví dụ 33

(S)-N-(3-(5-(((1-acryloylazetidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit



- (1) (S)-N-boc-2-(hydroxymethyl)azetidin, INT 35



Điều chế INT 35 theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với bước 2 của ví dụ 26 thay thế INT 28 bằng axit (S)-N-boc-azetidin-2-carboxylic.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 188,1.

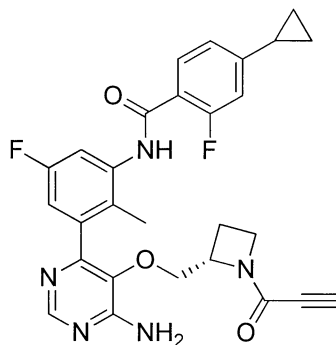
- (2) (S)-N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florenzamit

Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-boc-N-methyl-2-hydroxyethylamin bằng INT 35 trong bước 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 520,2, $rt = 0,96min$.

Ví dụ 34

- (S)-N-(3-(6-amino-5-((1-propionylazetidin-2-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florenzamit

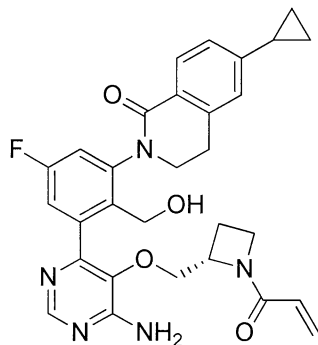


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6 thay thế N-boc-N-methyl-2-hydroxyethylamin bằng INT 35 trong bước 1, và thay thế axit acrylic bằng axit propionic trong bước 4.

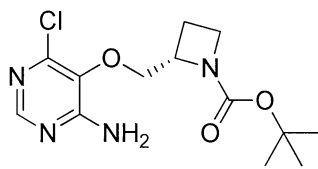
UPLC-MS (ESI): $[M+H]^+$ 518,3, $rt = 0,96min$.

Ví dụ 35

(S)-2-(3-(5-((1-acryloylazetidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-(hydroxymethyl)phenyl)-6-cyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one



(1) (S)-tert-butyl 2-(((4-amino-6-chloropyrimidin-5-yl)oxy)methyl)azetidin-1-carboxylate, INT 36



Điều chế INT 36 theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với bước 1 của ví dụ 6, thay thế N-boc-N-methyl-hydroxyethylamin bằng INT 35.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 315,1, $rt = 0,91$ min.

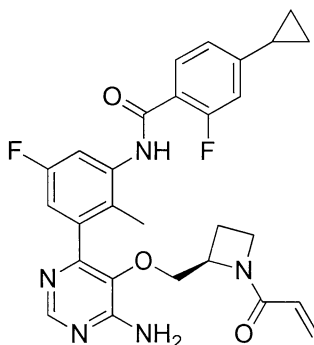
(2) (S)-2-(3-(5-((1-acryloylazetidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-(hydroxymethyl)phenyl)-6-cyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one

Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 24, thay thế INT 24 bằng INT 36 trong bước 3.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 544,4, $rt = 0,94$ min.

Ví dụ 36

(R)-N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamide

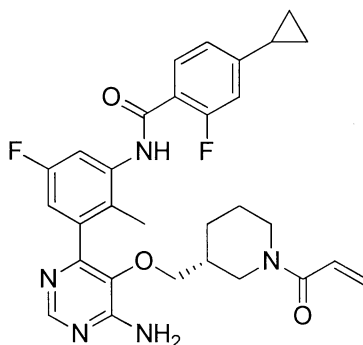


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 33 thay thế axit (S)-N-boc-azetidin-2-carboxylic bằng axit (R)-N-boc-azetidin-2-carboxylic trong bước 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 520,3, $rt = 0,99min$.

Ví dụ 37

(R)-N-(3-(5-((1-acryloylpiperidin-3-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamide

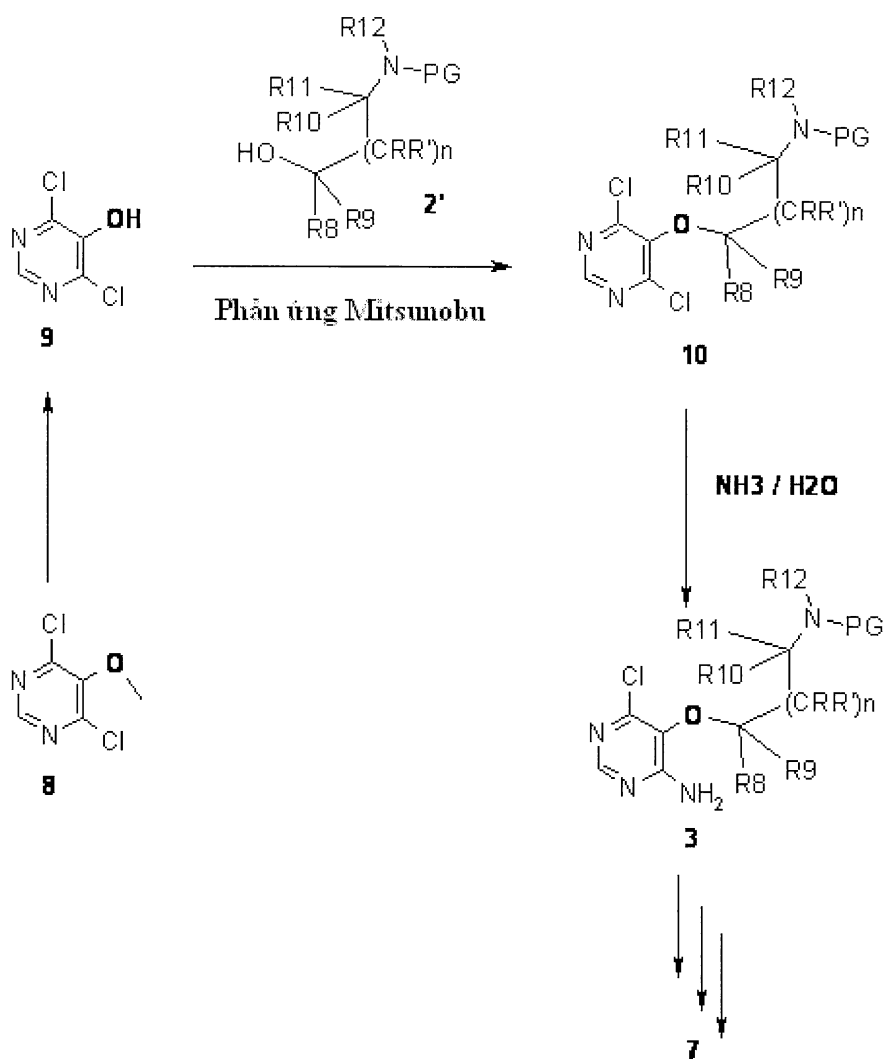


Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 2 theo quy trình tương tự với ví dụ 6, thay thế N-boc-N-methyl-hydroxyetylamin bằng (R)-N-boc-3-(hydroxymethyl)piperidin trong bước 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 548,5, $rt = 1,02min$.

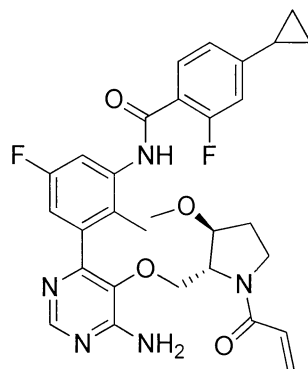
Ngoài ra, các chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng chuỗi phản ứng bao gồm khử bảo vệ ví dụ với axit Lewis của 4,6-diclo-5-metoxypyrimidin 8 để thu được 4,6-diclo-5-hydroxyoxy-pyrimidin 9, sau đó là phản ứng Mitsunobu của pyrimidinol với hợp chất rượu 2' sử dụng azodicarboxylat thích hợp, chẳng hạn như DIAD, và Smopex-301 hoặc triphenylphosphin để thu được chất trung gian 10, sau đó là phân tử thể thơm ưa nhân ví dụ với amoni trong nước để thu được chất trung gian aminopyrimidin 3. Sau đó, chất trung gian 3 được chuyển hóa thành hợp chất cuối cùng theo sáng chế, tức là hợp chất 7, bằng các trình tự phản ứng được mô tả trước theo sơ đồ 1 và/hoặc sơ đồ 2, tức là gắn kết Suzuki với boronic este sử dụng chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua, khử bảo vệ bằng cách sử dụng axit thích hợp, chẳng hạn như TFA hoặc HCl, sau đó là sự tạo thành amit ví dụ, muối amoni hoặc amin tự do với axit và sử dụng chất thử gắn kết thích hợp, chẳng hạn như T3P, và bazơ thích hợp, chẳng hạn như DIPEA, hoặc với axit clorua sử dụng bazơ thích hợp, chẳng hạn như DIPEA, như được thể hiện trong sơ đồ 3 dưới đây:

Sơ đồ 3:

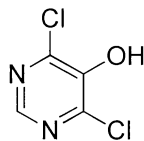


Ví dụ 38

N-(3-(5-(((2R,3S)-1-acryloyl-3-metoxypyrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamidit



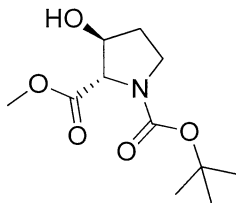
(1) 4,6-diclopyrimidin-5-ol, INT 37



Thêm một phần nhôm clorua (5,48g, 41,10mmol) vào dung dịch 4,6-diclo-5-metoxypyrimidin (5,00g, 27,93mmol) trong DCE (80mL) ở 0°C. Khuấy kỹ hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 6 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C và thêm từ từ dung dịch HCl chứa nước (1M, 40mL) sau đó là MeOH (10mL). Khuấy kỹ hỗn hợp ở RT trong 10min, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng hỗn hợp DCM/MeOH (10:1, 2 x 100mL) và EtOAc (1 x 100mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat, lọc và cô đặc để thu được INT 37 thô dạng chất rắn màu be.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M-H]^-$ 163,0, rt = 0,45min. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11,71 (s, br, 1H), 8,39 (s, 1H).

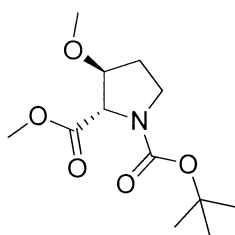
(2) (2S,3S) 2-metyl N-boc-3-hydroxypyrolidin-2-carboxylat, INT 38



Thêm kali cacbonat (4,00g, 28,94mmol) sau đó là iodometan (1,3mL, 20,79mmol) vào dung dịch axit (2S,3S)-N-boc-3-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (4,10g, 17,73mmol) trong DMF (100mL) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy ở RT trong 4 giờ, sau đó ở 90°C trong 1 giờ. Sau đó thêm iodometan làm lạnh đến RT (0,70mL, 11,19mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm. Pha loãng hỗn hợp với nước muối và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xyclohexan/EtOAc, 0-50%) để thu được INT 38 dạng dầu không màu.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 246,2. 1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) các đồng phân quay 4,42 (s, br, 1H), 4,29 và 4,18 (s, tổng 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 3H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,46 và 1,41 (s, tổng 9H).

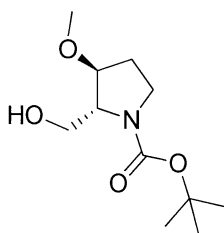
(3) (2S,3S) 2-metyl N-boc-3-metoxypyrolidin-2-carboxylat, INT 39



Thêm iometan (3,2mL, 51,60mmol) sau đó là bạc(I) oxit (7,18g, 31,00mmol) vào dung dịch INT 38 (2,53g, 10,33mmol) trong DMF (25,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua tuần. Pha loãng hỗn hợp với EtOAc và lọc bằng nút lọc xelit. Rửa phần lọc nước muối, dung dịch natri thiosulfat 10% và dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat, lọc và cô đặc để thu được INT 39 thô dạng dầu không màu.

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) các đồng phân quay 4,41 và 4,26 (s, tổng 1H), 3,94-3,87 (m, br, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,46 và 1,41 (s, tổng 9H).

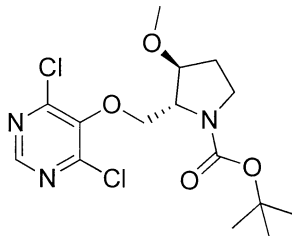
(4) (2R,3S)-N-boc-2-hydroxymetyl-3-metoxypyrolidin, INT 40



Thêm liti clorua (1,12g, 26,40mmol) sau đó là natri borohydrua (1,00g, 26,40mmol) vào dung dịch INT 39 (2,28g, 8,81mmol) trong THF (25mL). Thêm EtOH (50mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 4 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C và thêm từ từ nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Pha loãng lớp chứa nước bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và chiết lại với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phân cận gom được bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xyclohexan/EtOAc, 15-100%) để thu được INT 40 dạng chất lỏng không màu.

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232,2. ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) các đồng phân quay 4,03-3,92 và 3,89-3,77 (m, br, tổng 2H), 3,72-3,55 (m, br, 2H), 3,52-3,30 (m, 2H và s, 3H chồng lên nhau), 2,01-1,92 (m, br, 2H), 1,47 (s, 9H).

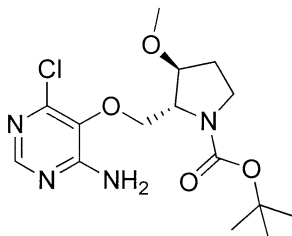
(5) (2R,3S)-tert-butyl 2-(((4,6-diclopyrimidin-5-yl)oxy)methyl)-3-metoxypyrolidin-1-carboxylat, INT 41



Thêm triphenylphosphin (250mg, 0,96mmol) sau đó thêm từng giọt DIAD (0,186mL, 0,96mmol) vào dung dịch INT 37 (105mg, 0,64mmol) và INT 40 (221mg, 0,96mmol) trong THF (12mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xyclohexan/EtOAc, 0-40%) để thu được INT 41 dạng cặn không màu.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 322,1, $rt = 1,17min$. 1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) các đồng phân quay 8,57 và 8,54 (s, tổng 1H), 4,35-3,91 (m, 4H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,24-1,97 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

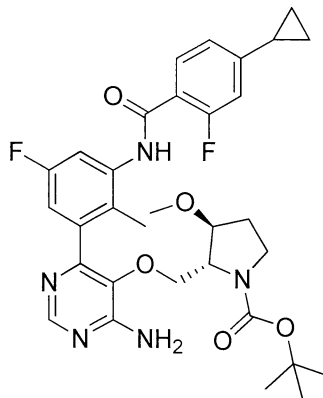
(6) (2R,3S)-tert-butyl 2-(((4-amino-6-clopyrimidin-5-yl)oxy)methyl)-3-metoxypyrolidin-1-carboxylat, INT 42



Thêm dung dịch amoni hydroxit chứa nước 33% (2,7mL, 22,63mmol) vào dung dịch INT 41 (173mg, 0,46mmol) trong 2-propanol (5,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong ống đậy kín ở 80°C trong 5 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien DCM/EtOAc, 0-50%) để thu được INT 42 dạng dầu không màu.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 359,2, $rt = 0,92min$. 1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) các đồng phân quay 8,08 (s, 1H), 6,22 và 5,78 (s, br, tổng 2H), 4,25-3,95 (m, br, 4H), 3,61-3,37 (m, 5H, bao gồm s, 3H, ở δ 3,40), 2,18-1,95 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

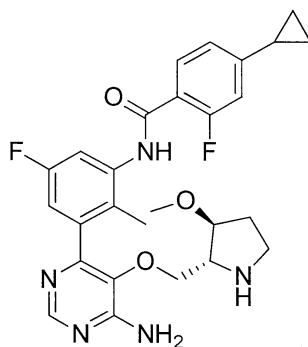
(7) N-(3-(5-(((2R,3S)-1-acryloyl-3-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamid, INT 43



Điều chế INT 43 theo sơ đồ 3 theo quy trình tương tự với bước 2 của ví dụ 6, thay thế INT 8 bằng INT 42.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 610,5, rt = 1,21 min.

(8) N-(3-(6-amino-5-(((2R,3S)-3-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamid, INT 44



Điều chế INT 44 theo sơ đồ 3 theo quy trình tương tự với bước 3 của ví dụ 6, thay thế INT 9 bằng INT 43 và tinh chế phần thô bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien DCM/(MeOH bằng amoni hydroxit chứa nước 2%) , 5-65%) để thu được INT 44 dạng amin tự do.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 510,3, rt = 0,77 min.

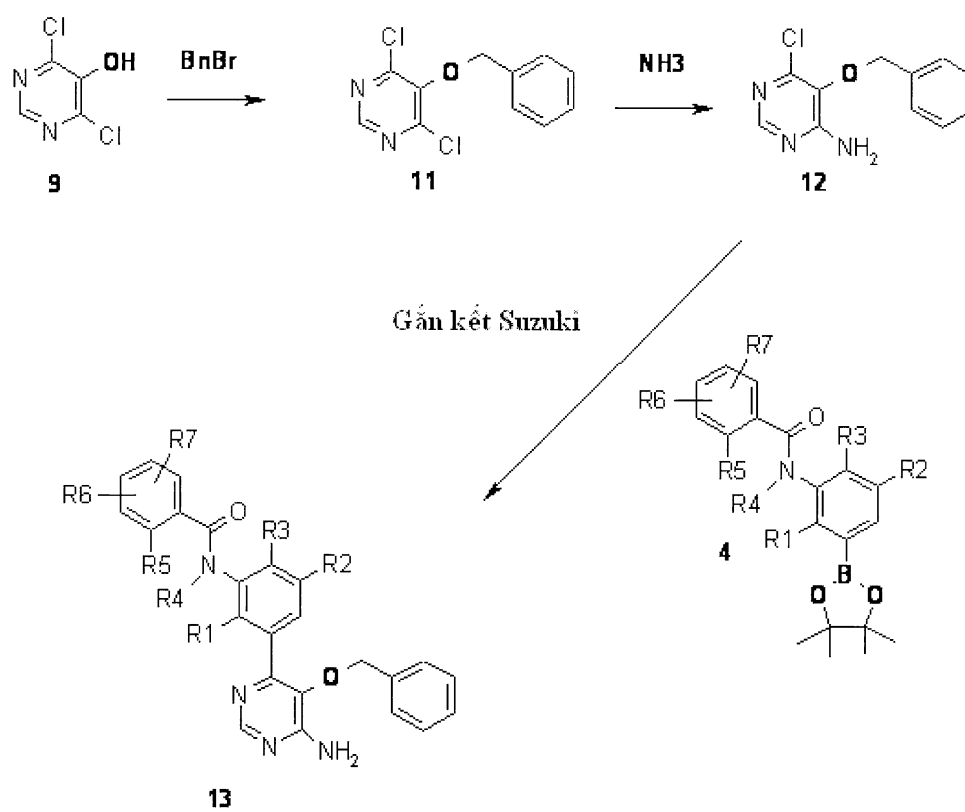
(9) N-(3-(5-(((2R,3S)-1-acryloyl-3-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamid

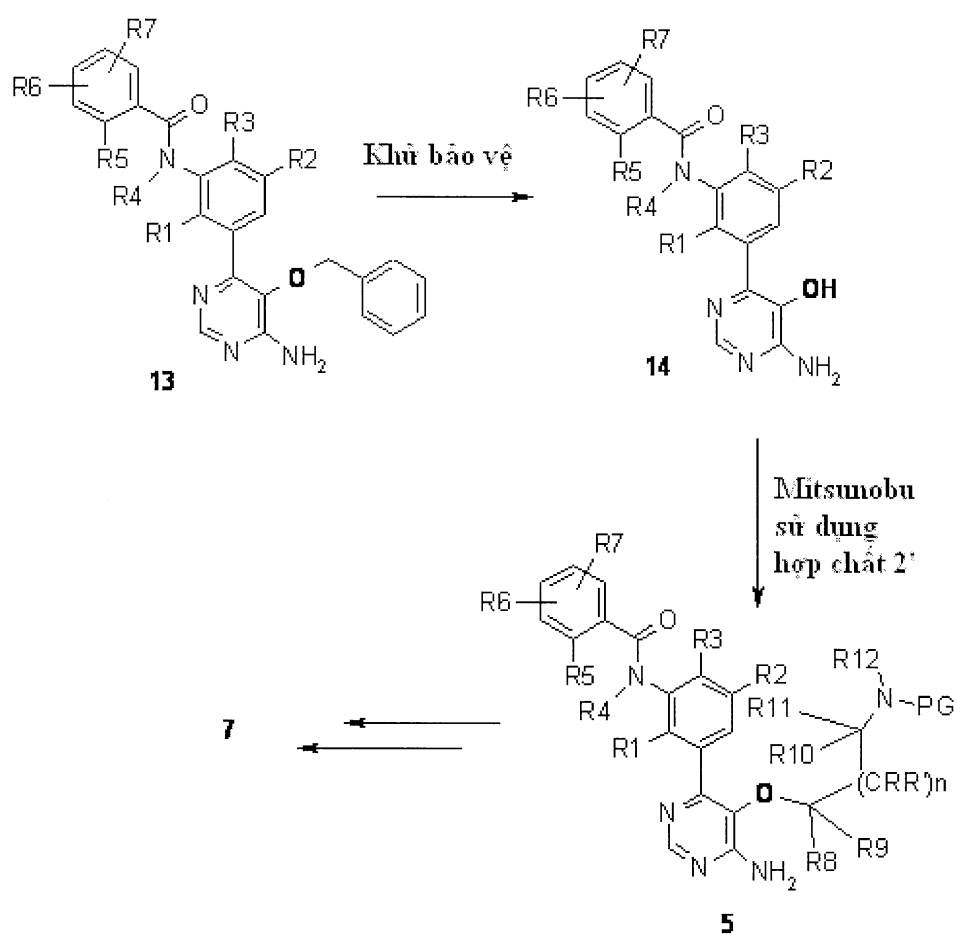
Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 3 theo quy trình tương tự với bước 4 của ví dụ 6 thay thế INT 10 bằng INT 44.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 564,3, $r_t = 0,98\text{min}$. ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) các đồng phân quay 8,60 và 8,55 (s, tổng 1H), 8,42 và 8,36 (s, tổng 1H), 8,20-8,13 (m, 1H), 8,13-8,04 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,96-6,83 (m, 2H), 6,47-6,32 (m, 2H), 5,79 (s, v br, 2H), 5,72-5,66 (m, 1H), 4,21-4,16 và 3,70-3,42 và 3,33-3,28 (m, tổng 6H), 3,26 và 3,20 (s, tổng 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,16-1,07 (m, 2H), 0,84-0,75 (m, 2H).

Ngoài ra, các chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng chuỗi phản ứng bao gồm alkyl hóa 4,6-diclo-5-hydroxy-pyrimidin 9 với benzyl bromua sử dụng bazơ thích hợp, chẳng hạn như kali cacbonat, sau đó là phản ứng thế thơm ái nhân với amoni hydroxit để thu được aminopyrimidin 12, gắn kết Suzuki với este boronic 4 sử dụng chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn như bis(triphenylphosphin)-paladi(II) diclorua để thu được chất trung gian 13 được benzyl hóa. Tách nhóm benzyl, ví dụ bằng sự hydro hóa, sau đó là phản ứng Mitsunobu của pyrimidinol với rượu có công thức 2' sử dụng azodicarboxylat thích hợp, chẳng hạn như DIAD, và Smopex-301 hoặc triphenylphosphin, khử bảo vệ bằng cách sử dụng axit thích hợp, chẳng hạn như TFA hoặc HCl, sau đó là sự tạo thành amit của muối amoni hoặc amin tự do với axit sử dụng chất thử gắn kết thích hợp, chẳng hạn như T3P, và bazơ thích hợp, chẳng hạn như DIPEA, hoặc với axit clorua sử dụng bazơ thích hợp, chẳng hạn như DIPEA, để thu được hợp chất cuối cùng theo sáng chế, tức là hợp chất có công thức 7, như được thể hiện trong sơ đồ 4 dưới đây:

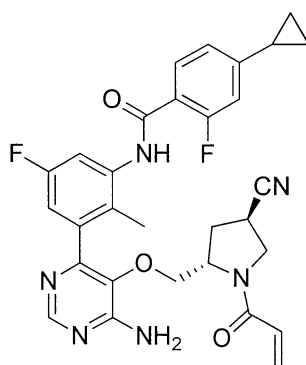
Sơ đồ 4:



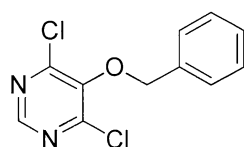


Ví dụ 39

N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-cyanopyrrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-fluorobenzamide



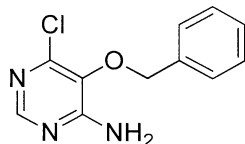
(1) 5-(Benzyloxy)-4,6-dichloropyrimidin, INT 45



Thêm benzyl bromua (8,42mL, 70,90mmol) sau đó là kali cacbonat (14,70g, 106,36mmol) vào dung dịch INT 37 (nồng độ 90%, 6,50g, 35,50mmol) trong DMF (120mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp. Tách phần cạn giữa EtOAc và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cạn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xyclohexan/EtOAc, 0-10%) để thu được INT 45 dạng dầu không màu.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 255,1, $rt = 1,15min$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,72 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 3H), 5,19 (s, 2H).

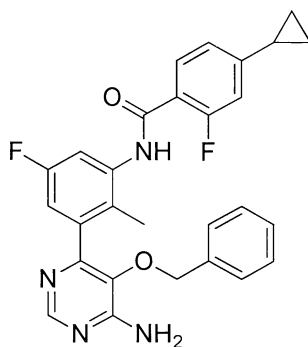
(2) 5-(benzyloxy)-6-clopyrimidin-4-amin, INT 46



Thêm dung dịch amoni hydroxit chứa nước 2% (93mL, 614mmol) trong nồi hấp vào dung dịch INT 45 (8,24g, 32,30mmol) trong 2-propanol (100mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 12 giờ. Cô đặc hỗn hợp. Tách phần cạn giữa EtOAc và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc để thu được INT 46 thô dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 236,1, $rt = 0,84min$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,98 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,25 (s, br, 2H), 4,95 (s, 2H).

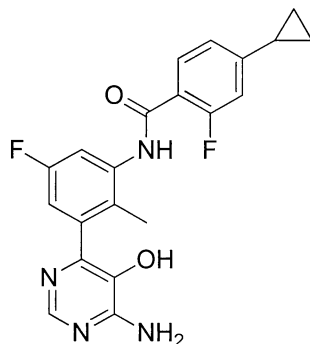
(3) N-(3-(6-amino-5-(benzyloxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluor-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit, INT 47



Thêm INT 5 (947mg, 2,29mmol) sau đó là dung dịch natri cacbonat chứa nước (2M, 2,86mL, 5,73mmol) vào dung dịch INT 46 (nồng độ 90%, 500mg, 1,91mmol) trong DME (7,0mL) và nước (1,0mL). Khử khí hỗn hợp bằng argon trong 10min, sau đó thêm

bis(triphenyl-phosphin)paladi(II) diclorua (67,0 mg, 0,095mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 15min trong máy phản ứng vi sóng. Tách hỗn hợp giữa dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa và EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien DCM/EtOAc, 0-100%) để thu được INT 47 dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 487,4, $rt = 1,15min$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 9,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,11-6,91 (m, 7H), 4,55 (s, 2H), 2,08-1,95 (trùng s và m, tổng 4H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,85-0,74 (m, 2H).

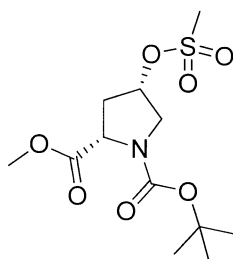
(4) N-(3-(6-amino-5-hydroxypyrimidin-4-yl)-5-fluor-2-metylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamit, INT 48



Thêm Pd-C (116mg) vào dung dịch INT 47 (1,16g, 2,38mmol) trong THF (20mL). Hydro hóa hỗn hợp phản ứng ở RT và áp suất thông thường trong 48 giờ. Pha loãng hỗn hợp với MeOH (10mL) và lọc qua nút lọc Xelit. Cô đặc dịch lọc. Tạo huyền phù phần cặn trong DCM (20mL) và thêm TFA (0,918mL, 11,92mmol). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 30min, sau đó rót vào hỗn hợp của dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa và EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc để thu được INT 48 dạng chất rắn màu be.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 397,2, $rt = 0,80min$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,59-7,48 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,66 (s, br, 2H), 2,11-1,94 (trùng s và m, tổng 4H), 1,14-0,98 (m, 2H), 0,87-0,71 (m, 2H).

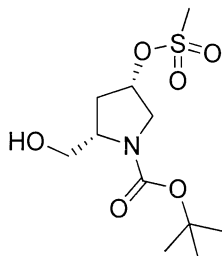
(5) (2S,4S)-2-metyl N-boc-4-((metylsulfonyl)oxy)pyrrolidin-2-carboxylat, INT 49



Thêm DIPEA (9,70mL, 55,54mmol) sau đó là metansulfonyl clorua (4,30mL, 55,18mmol) vào dung dịch (2S,4S)-metyl N-boc-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (11,50g, 46,88mmol) trong DCM (100mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT qua đêm. Thêm tiếp DIPEA (1,50mL, 8,59mmol) và metansulfonyl clorua (0,60mL, 7,70mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT thêm tiếp một giờ. Cô đặc hỗn hợp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit, gradien DCM/EtOAc, 5-15%) sau đó tinh chế lần hai bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xyclohexan/EtOAc, 0-100%) để thu được INT 49 dạng dầu màu vàng.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 324,2. ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) các đồng phân quay 5,24 (m, br, 1H), 4,55-4,48 và 4,44-4,37 (m, tổng 1H), 3,84-3,70 (trùng s và m, tổng 5H), 3,02 (s, 3H), 2,58-2,47 (m, br, 2H), 1,48 và 1,43 (s, tổng 9 H).

(6) (2S,4S)-N-boc-2-(hydroxymetyl)-4-((metylsulfonyl)oxy)pyrrolidin, INT 50

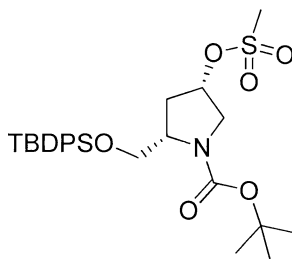


Thêm từng giọt dung dịch liti borohydrua (2M trong THF, 67,6mL, 135,00mmol) vào dung dịch INT 49 (12,52g, 38,72mmol) trong THF (100mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm và làm ấm đến RT. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C và thêm từ từ nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Pha loãng lớp chứa nước bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và chiết lại bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Gom hai phần cặn và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien

xyclohexan/EtOAc, 25-100%; sau đó là gradien EtOAc/MeOH, 0-10%) để thu được INT 50 dạng nhựa không màu.

MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 240,1. 1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) các đồng phân quay 5,15-5,10 (m, br, 1H), 4,37-4,29 và 4,07-3,87 (m, tổng 2H), 3,81-3,62 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,37-2,25 và 2,11-2,02 (m, tổng 2H), 1,40 và 1,38 (s, tổng 9H).

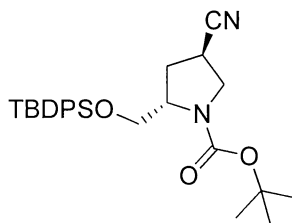
(7) (2S,4S)-N-boc-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxymethyl)-4-((metylsulfonyl)oxy)-pyrolidin, INT 51



Thêm imidazol (4,30g, 63,16mmol) sau đó là tert-butylclodiphenylsilan (11,0mL, 42,82mmol) vào dung dịch INT 50 (11,00g, 37,24mmol) trong DCM (100mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 3 giờ. Lọc huyền phù qua lớp Xelit mỏng. Rửa phần lọc bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xylohexan/EtOAc, 0-50%) để thu được INT 51 dạng dầu không màu.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 534,3, $rt = 1,50min$. 1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) các đồng phân quay 7,69-7,62 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 6H), 5,28-5,16 (m, br, 1H), 4,17-4,07 và 4,05-3,97 (m, tổng 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,64-3,50 (m, 2H), 2,91 (s, br, 3H), 2,71-2,61 và 2,40-2,30 (m, tổng 2H), 1,43 và 1,33 (s, tổng 9H), 1,06 (s, 9H).

(8) (2S,4R)-N-boc-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxymethyl)-4-(xyano)pyrolidin, INT 52

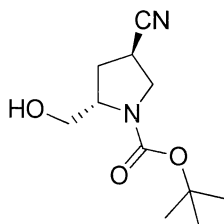


Thêm natri xyanua (1,39g, 28,40mmol) vào dung dịch INT 51 (5,06g, 9,48mmol) trong DMF (75mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 3 giờ. Tách hỗn hợp giữa EtOAc và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xyclohexan/EtOAc, 0-25%) để thu được INT 52 dạng nhựa không màu.

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) các đồng phân quay 7,65-7,55 (m, 4H), 7,47-7,31 (m, 6H), 4,13-4,05 và 4,02-3,91 và 3,78-3,57 (m, tổng 5H), 3,39-3,29 (m, 1H), 2,52-2,21 (m, 2H), 1,48 và 1,34 (s, tổng 9H), 1,05 (s, 9H).

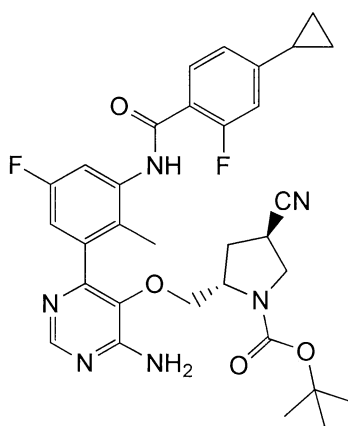
(9) (2S,4R)-N-boc-2-(hydroxymetyl)-4-(xyano)pyrrolidin, INT 53



Thêm TBAF (1,0M trong THF, 7,5mL, 7,50mmol) vào dung dịch INT 52 (2,95g, 6,35mmol) trong THF (30mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 2,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp và hấp thụ phần cặn trong EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien xyclohexan/EtOAc, 0-100%) để thu được INT 53 dạng cặn không màu.

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$ 171,1. ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 4,14-3,83 (m, br, 2H), 3,75-3,53 (m, 4H), 3,35-3,19 (m, br, 1H), 2,40-2,26 và 2,23-2,10 (m, tổng 2H), 1,47 (s, 9H).

(10) (2S,4R)-tert-butyl 2-(((4-amino-6-(3-(4-xyclopropyl-2-flobenzamido)-5-flo-2-metylphenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)metyl)-4-xyanopyrrolidin-1-carboxylat, INT 54

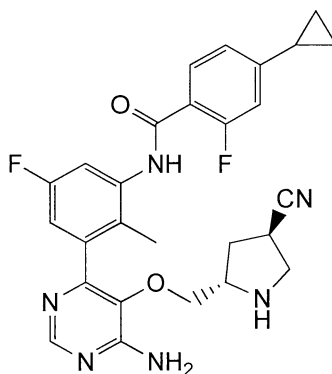


Thêm SMOPEX-301 (1mmol/g, 1,51g, 1,51mmol) vào dung dịch INT 48 (240mg, 0,61mmol) và INT 53 (274mg, 1,21mmol) trong THF (15mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến 60°C và thêm từng giọt DIAD ở nhiệt độ này. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 2

giờ. Lọc hỗn hợp nút lọc xelit, cô đặc dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien TBME/EtOAc, 0-100%) để thu được INT 54 dạng dầu không màu.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 605,3, $rt = 1,14min$.

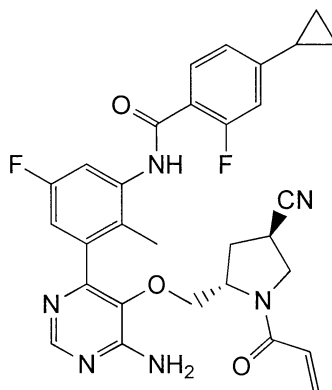
(11) N-(3-(6-amino-5-(((2S,4R)-4-xyanopyrrolidin-2-yl)methoxy)pyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit, INT 55



Thêm TFA (1,0mL, 12,98mmol) sau đó thêm một giọt nước vào dung dịch INT 54 (nồng độ 83%, 313mg, 0,43mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 1,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silic oxit; gradien DCM/(MeOH với amoni hydroxit chứa nước 2%) , 0-40%) để thu được INT 55 dạng amin tự do dạng cặn không màu.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 505,3, $rt = 0,75min$.

(12) N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-xyanopyrrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit



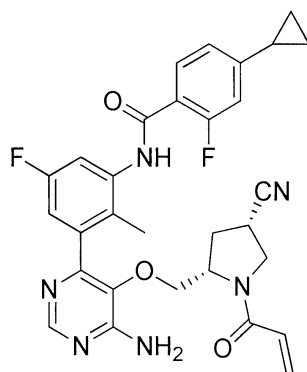
Thêm từ từ từng giọt acryloyl clorua (0,020mL, 0,24mmol) vào dung dịch INT 55 (102mg, 0,20mmol) và DIPEA (0,200mL, 1,15mmol) trong DCM (4,0mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30min. Cô đặc hỗn hợp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký

nhanh (silic oxit; gradien EtOAc/MeOH , 0-20%), sau đó tinh chế SFC để thu được ví dụ 39 dạng chất rắn màu trắng sau khi đông khô.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 559,4, $rt = 0,96min$. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) các đồng phân quay 9,81 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,17-6,91 (m, 5H), 6,48-6,39 và 6,32-6,21 (m, tổng 1H), 6,15-6,05 (m, 1H), 5,68-5,56 (m, 1H), 4,29-4,22 và 4,18-4,12 (m, tổng 1H), 3,73-3,62 và 3,53-3,45 (m, tổng 3H), 3,35-3,25 và 3,17-3,08 (m, tổng 2H), 2,26-1,95 (trùng m và s, tổng 6H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 2H).

Ví dụ 40

N-(3-(5-(((2S,4S)-1-acryloyl-4-xyanopyrrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluor-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamid



Điều chế hợp chất tiêu đề theo sơ đồ 4 theo quy trình tương tự với ví dụ 39, thay thế (2S,4S)-metyl N-boc-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxylat bằng (2S,4R)-metyl N-boc-4-hydroxypyrrolidin-2-carboxylat trong bước 5.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 559,4, $rt = 0,94min$.

Phân sinh học

Sự ức chế hoạt tính enzym Btk

Hoạt tính ức chế của các hợp chất chống lại Btk được đánh giá bằng thử nghiệm enzym sinh hóa. Chuẩn bị các đĩa thử nghiệm trong khay 384 giếng có 8 điểm pha loãng nối tiếp với các hợp chất kiểm tra trên Thermo CatX workstation được trang bị Innovadyne Nanodrop Express. Chuẩn bị các đĩa thử nghiệm bằng cách thêm vào mỗi giếng 50nl dung dịch hợp chất DMSO 90%. Bắt đầu các phản ứng kinaza bằng cách thêm

từng bước vào mỗi giếng 4,5µl dung dịch peptit/ATP (4µM FITC-Ahx-TSELKKVVALYDYPMPNAND-NH₂, 164µM ATP) trong chất đệm kinaza (HEPES 50mM, pH 7,5, DTT 1mM, Tween20 0,02%, BSA 0,02%, DMSO 0,6%, beta-glyxerophosphat 10mM, và natri orthovanadate 10µM, MgCl₂ 18mM, MnCl₂ 1mM) và vào mỗi giếng 4,5µl dung dịch enzym (BTK tái tổ hợp của người đủ độ dài 6,4nM) trong chất đệm kinaza. Ủ các phản ứng kinaza ở 30°C trong 60 phút và sau đó chấm dứt phản ứng bằng cách thêm vào mỗi giếng 16µl dung dịch làm ngừng (HEPES 100 mM pH 7,5, DMSO 5%, chất thử phủ Caliper 0,1%, EDTA 10mM, và Brij35 0,015%). Phân tích các phản ứng kinaza trên Caliper LC3000 workstation bằng cách tách các peptit phosphoryl hóa và không phosphoryl hóa và các hoạt tính kinaza được tính toán từ lượng phosphopeptit mới được tạo thành. Dữ liệu ức chế được tính toán bằng cách so sánh với các phản ứng đối chứng mà không có enzym (ức chế 100%) và không có chất ức chế (ức chế 0%). Nồng độ của chất ức chế được yêu cầu đối với sự ức chế 50% (IC₅₀) được tính toán từ sự ức chế phản ứng với các nồng độ của chất ức chế.

Ví dụ	Sự ức chế hoạt tính enzym Btk IC ₅₀ [uM]
Ví dụ 1	0,002
Ví dụ 2	0,038
Ví dụ 3	0,001
Ví dụ 4	0,009
Ví dụ 5	0,004
Ví dụ 6	0,001
Ví dụ 7	0,042
Ví dụ 8	0,002
Ví dụ 9	0,01
Ví dụ 10	0,004
Ví dụ 11	0,01
Ví dụ 12	0,012
Ví dụ 13	0,007
Ví dụ 14	0,001
Ví dụ 15	0,001
Ví dụ 16	0,015
Ví dụ 17	0,005
Ví dụ 18	0,001
Ví dụ 19	0,016
Ví dụ 20	0,005
Ví dụ 21	0,002

Ví dụ 22	<0,0001
Ví dụ 23	0,001
Ví dụ 24	0,0005
Ví dụ 25	0,001
Ví dụ 26	0,0004
Ví dụ 27	0,003
Ví dụ 28	0,001
Ví dụ 29	0,004
Ví dụ 30	0,006
Ví dụ 31	0,002
Ví dụ 32	0,004
Ví dụ 33	0,001
Ví dụ 34	0,002
Ví dụ 35	0,002
Ví dụ 36	0,017
Ví dụ 37	0,032
Ví dụ 38	0,002
Ví dụ 39	0,001
Ví dụ 40	0,002

Sự ức chế hoạt tính Btk trong máu

Ngoài ra, hoạt tính ức chế của các hợp chất trong máu được đánh giá theo thử nghiệm hoạt hóa tế bào B in vitro sau đây. Thu máu toàn phần từ động mạch chủ ở bụng của chuột đực Lewis trưởng thành đã được gây mê và chống đông bằng natri heparin 100U/ml. Sau đó pha loãng máu đến 50% bằng DMEM glucoza cao (Amimed) được bổ sung penixilin 100U/ml, streptomycin 100mg/ml, L-glutamin 2mM, dextran 40 50mg/ml và FCS 5% (Fetacclone I, Gibco). Sau đó, trộn 190µl máu được pha loãng trước đó trong các đĩa vi chuẩn 96 giếng đáy chữ U (Nunc) với 10µl dịch pha loãng nối tiếp của các hợp chất thử nghiệm trong DMSO. Ủ các giếng ở 37°C, CO₂ 5% trong 1 giờ, sau đó thêm 30µl IL-4 của chuột (Beckton-Dickinson, nồng độ cuối cùng 5ng/ml) và kháng thể IgM của dê kháng chuột (Serotec, nồng độ cuối cùng 15ug/ml) và ủ các giếng trong 24 giờ. Sự hoạt hóa của tế bào B được đo bằng đếm tế bào theo dòng chảy sau khi nhuộm tập con tế bào B với PE-Cy5 được đánh dấu kháng CD45RA của chuột (Beckton-Dickinson) và chỉ thị hoạt hóa CD86 (PE được đánh dấu kháng CD86 của chuột (Beckton-dickinson). Tất cả các quy trình nhuộm được tiến hành ở RT trong 30min trong bóng tối trong các đĩa vi chuẩn độ đáy hình chữ V 96 giếng sâu (Corning) với BD Lysing Solution (Beckton-

Dickinson). Dữ liệu phân tích tế bào được thu được bằng máy phân tích dòng tế bào FACScalibur (BD Biosciences) và quần thể con tế bào lympho được gated theo kích thước và granularity và tiếp tục phân tích sự biểu hiện của CD45RA và các chỉ thị hoạt hóa. Dữ liệu ức chế sự hoạt hóa tế bào B được tính toán theo tỷ lệ phần trăm tế bào được nhuộm dương tính so với các chỉ thị hoạt hóa trong quần thể dương tính CD45RA. Dữ liệu ức chế được tính toán bằng cách so sánh với các giống đối chứng mà không có kháng thể kháng IgM và IL-4 (ức chế 100%) và không có các chất ức chế (ức chế 0%). Nồng độ chất ức chế được yêu cầu đối với sự ức chế 50% (IC₅₀) được tính toán theo sự ức chế phản ứng với nồng độ chất ức chế.

Ví dụ	Sự ức chế hoạt tính Btk trong máu IC ₅₀ [uM]
1	0,112
2	1,111
3	0,124
4	0,376
5	0,201
6	0,023
7	0,983
8	0,048
9	0,240
10	0,161
11	0,323
12	0,459
13	0,105
14	0,028
15	0,029
16	0,558
17	0,246
18	0,419
19	0,136
20	0,330
21	0,090
22	0,057
23	0,057
24	0,032
25	0,065
26	0,051
27	0,076
28	0,033

29	0,134
30	0,222
31	0,025
32	0,055
33	0,050
34	0,208
35	0,072
36	0,354
37	0,968
38	0,070
39	0,176
40	0,080

Sử dụng

Dựa trên ví dụ về các kết quả thử nghiệm sinh học, các hợp chất theo sáng chế nhìn chung có hữu dụng trong điều trị chỉ định được chọn từ: các rối loạn tự miễn, các bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh về đường hô hấp, chẳng hạn như hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hiện tượng thái ghép; các bệnh trong đó sự sản xuất kháng thể, sự biểu hiện kháng nguyên, sự sản xuất xytokin hoặc sự tạo thành cơ quan lympho là bất thường hoặc không mong muốn; bao gồm viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống (SOJIA), gút, pemphigus thể thông thường, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, luput ban đỏ hệ thống, đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, hội chứng Sjögren, thiếu máu huyết tán tự miễn, viêm mạch do kháng thể kháng tế bào chất bạch cầu đa nhân trung tính (ANCA), chứng đông globulin, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, mề đay vô căn mạn tính, dị ứng (bệnh viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc, viêm mũi dị ứng), xơ vữa động mạch, tiểu đường loại 1, tiểu đường loại 2, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh morbus Crohn, viêm tụy, viêm cầu thận, Hội chứng Goodpasture, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh Grave, hiện tượng thái ghép qua trung gian kháng thể (AMR), bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, hiện tượng thái ghép siêu cấp, cấp tính và mạn tính qua trung gian tế bào B; rối loạn huyết khối tĩnh mạch, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, đột quỵ, rối loạn đường ruột, nghẽn mạch phổi; ung thư do sự tạo máu bao gồm nhưng không giới hạn, đa u tủy; bệnh bạch cầu; bạch cầu tủy xương cấp tính; bạch cầu tủy xương mạn tính; bạch cầu lympho; ung thư bạch cầu dạng tủy; u lympho không

Hodgkin; u lympho; đa hồng cầu nguyên phát; tăng tiểu cầu nguyên phát; xơ tủy nguyên phát với dị sản tủy xương; và bệnh Waldenstroem.

Theo phương án khác, việc điều trị bệnh được chọn từ bệnh mà có thể được điều trị bằng chất đối kháng của tyrosin kinaza Bruton.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh mà được điều trị bằng cách biến đổi Btk bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó. Theo phương án khác, bệnh được chọn từ danh sách được đề cập ở trên.

Dược phẩm kết hợp

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cùng lúc hoặc trước hoặc sau với một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng, bằng con đường sử dụng giống hoặc khác nhau, hoặc giống nhau trong cùng dược phẩm như các chất điều trị bệnh khác.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được dùng làm thành phần hoạt tính duy nhất hoặc trong thể liên hợp với, ví dụ làm tá dược, các dược chất khác ví dụ các chất ức chế miễn dịch hoặc điều biến miễn dịch hoặc các chất chống viêm khác, ví dụ để điều trị hoặc ngăn ngừa hiện tượng thải ghép đồng loài hoặc khác loài cấp tính hoặc mạn tính hoặc viêm hoặc các rối loạn tự miễn, hoặc hoạt chất điều trị bệnh, ví dụ chất chống tăng sinh tế bào ác tính. Ví dụ, các hợp chất có công thức (I) có thể được dùng kết hợp với chất ức chế canxi thần kinh, ví dụ cyclosporin A hoặc FK 506; chất ức chế mTOR, ví dụ rapamycin, 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin, CCI779, ABT578, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus-7 hoặc biolimus-9; ascomycin có đặc tính ức chế miễn dịch, ví dụ ABT-281, ASM981, v.v.; corticosteroid; cyclophosphamid; azathiopren; metotrexat; leflunomit; mizoribin; axit mycophenolic hoặc muối; mycophenolat mofetil; 15-deoxyspergualin hoặc chất đồng đẳng, chất tương tự ức chế miễn dịch hoặc dẫn xuất của nó; chất ức chế PKC, ví dụ như được bộc lộ trong WO 02/38561 hoặc WO 03/82859, ví dụ hợp chất của ví dụ 56 hoặc 70; chất ức chế kinaza JAK3, ví dụ N-benzyl-3,4-dihydroxy-benzyliden-xyanoaxetamid α -xyano-(3,4-dihydroxy)-]N-benzylxinnamamid

(Tyrphostin AG 490), prodigiosin 25-C (PNU156804), [4-(4'-hydroxyphenyl)-amino-6,7-dimethoxyquinazolin] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hydroxyphenyl)-amino-6,7-dimethoxyquinazolin] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hydroxyphenyl)-amino-6,7-dimethoxyquinazolin] WHI-P97, KRX-211, 3-[(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-3-oxo-propionitril, ở dạng tự do hoặc dạng muối được dùng, ví dụ mono-xitrat (cũng được gọi là CP-690,550), hoặc hợp chất như được mô tả trong WO 04/052359 hoặc WO 05/066156; chất điều biến thụ thể sphingosin-1-phosphat chẳng hạn như FTY720 (fingolimod), hoặc các hợp chất được mô tả trong WO 2005/000833; các kháng thể đơn dòng ức chế miễn dịch, ví dụ, các kháng thể đơn dòng với các thụ thể bạch cầu, ví dụ, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 hoặc phối tử của chúng; hoặc các hợp chất điều biến miễn dịch khác, ví dụ phân tử gắn kết tái tổ hợp có ít nhất một phần miền ngoại bào CTLA4 hoặc dạng đột biến của chúng, ví dụ ít nhất phần ngoại bào CTLA4 hoặc dạng đột biến của chúng tham gia vào trình tự protein không CTLA4, ví dụ CTLA4Ig (ví dụ ATCC 68629 được thiết kế) hoặc dạng đột biến của chúng, ví dụ LEA29Y; chất ức chế phân tử bám dính, ví dụ chất đối kháng LFA-1, chất đối kháng ICAM-1 hoặc -3, chất đối kháng VCAM-4 hoặc chất đối kháng VLA-4; hoặc chất hóa điều trị bệnh, ví dụ paclitaxel, gemcitabin, cisplatin, doxorubicin hoặc 5-fluoracil; hoặc chất chống nhiễm trùng. Dược phẩm kết hợp khác kết hợp với hợp chất có công thức (I) có thể được chọn từ chất ức chế PI3K (ví dụ tính chọn lọc, hoặc alpha, beta, gamma, delta), chất ức chế TNF, chất ức chế IL1beta, chất ức chế IL17, và chất ức chế IL6 hoặc thụ thể IL.

Thuật ngữ “dùng chung” hoặc “dùng kết hợp” hoặc tương tự như được sử dụng ở đây nghĩa là bao gồm việc dùng các hoạt chất điều trị bệnh được chọn cho một bệnh nhân, và được dùng để chỉ bao gồm các chế độ điều trị trong đó các chất không nhất thiết là được dùng theo cùng một con đường hoặc cùng lúc.

Thuật ngữ “dược phẩm kết hợp” như được sử dụng ở đây nghĩa là sản phẩm mà là kết quả từ việc trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần hoạt tính và bao gồm cả dược phẩm kết hợp cố định và không cố định của các thành phần hoạt tính. Thuật ngữ “dược phẩm kết hợp cố định” nghĩa là thành phần hoạt tính, ví dụ hợp chất có công thức (I) và đồng hoạt chất, cả hai được dùng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng phân đơn hoặc dạng

liều. Thuật ngữ “dược phẩm kết hợp không cố định” nghĩa là thành phần hoạt tính, ví dụ hợp chất có công thức (I) và đồng hoạt chất, được dùng cả cho bệnh nhân dưới dạng phần riêng đồng thời hoặc cùng lúc hoặc liên tục mà không có giới hạn thời gian cụ thể, trong đó việc dùng này mang lại mức độ có tác dụng điều trị bệnh của hai hợp chất trong cơ thể bệnh nhân. Dược phẩm kết hợp không cố định dùng cho điều trị bệnh phối hợp, ví dụ dùng ba hoặc nhiều hơn ba thành phần hoạt tính.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và ít nhất một hoạt chất điều trị bệnh khác dưới dạng dược phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc liên tiếp trong điều trị bệnh. Theo một phương án, việc điều trị bệnh này là điều trị bệnh hoặc tình trạng gây ra bởi Btk kinaza. Các sản phẩm được đề xuất dưới dạng dược phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và (các) hoạt chất điều trị bệnh cùng nhau trong cùng dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức (I) và (các) hoạt chất điều trị bệnh khác ở dạng riêng biệt, ví dụ ở dạng bộ kit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) và (các) hoạt chất điều trị bệnh. Tùy ý, dược phẩm có thể bao gồm tá dược được dùng, như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất bộ dụng cụ bao gồm hai hoặc nhiều dược phẩm riêng biệt, ít nhất một dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I). Theo một phương án, bộ dụng cụ bao gồm phương tiện để giữ riêng biệt các dược phẩm này, chẳng hạn như dụng cụ chứa, bình phân chia, hoặc gói giấy kim loại phân chia. Ví dụ bộ kit này là vỉ, như được dùng thông thường để đóng gói các viên nén, viên nang và tương tự.

Bộ kit theo sáng chế có thể được sử dụng để dùng theo các dạng liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, để dùng các dược phẩm riêng biệt ở các khoảng liều khác nhau, hoặc để chuẩn độ các dược phẩm riêng biệt so với dược phẩm khác. Để hỗ trợ sự tuân thủ, bộ kit theo sáng chế thông thường là có các hướng dẫn sử dụng.

Theo các phác đồ điều trị bệnh kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và hoạt chất điều trị bệnh khác được sản xuất và/hoặc tạo thành bởi cùng một nhà sản xuất hoặc bởi các nhà sản xuất khác nhau. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế và hoạt chất điều trị bệnh khác có thể được đưa cùng vào phác đồ điều trị bệnh kết hợp: (i) trước sự phở

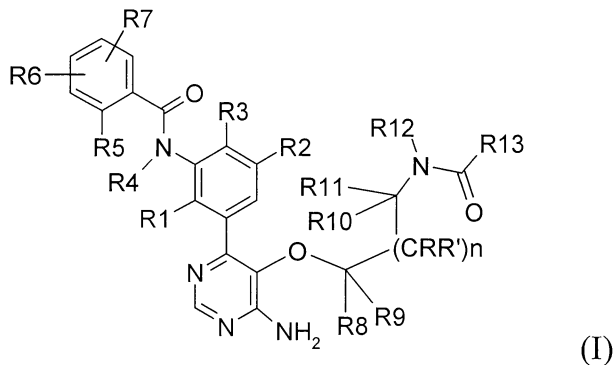
biến sản phẩm kết hợp này cho bác sĩ (ví dụ trong trường hợp bộ dụng cụ chứa hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác); (ii) bằng bản thân bác sĩ (hoặc theo sự hướng dẫn của bác sĩ) ngay trước khi dùng; (iii) trong bản thân bệnh nhân, ví dụ trong khi dùng liên tiếp hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác.

Theo đó, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh hoặc tình trạng gây ra bởi Btk kinaza, trong đó được phẩm được điều chế để dùng với hoạt chất điều trị bệnh khác. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hoạt chất điều trị bệnh khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng gây ra bởi Btk, trong đó được phẩm được dùng với hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng gây ra bởi Btk, trong đó hợp chất có công thức (I) được điều chế để dùng với hoạt chất điều trị bệnh khác. Sáng chế cũng đề xuất hoạt chất điều trị bệnh khác để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng gây ra bởi Btk, trong đó hoạt chất điều trị bệnh khác được điều chế để dùng với hợp chất có công thức (I). Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng gây ra bởi Btk, trong đó hợp chất có công thức (I) được dùng với hoạt chất điều trị bệnh khác. Sáng chế cũng đề xuất hoạt chất điều trị bệnh khác để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng gây ra bởi Btk, trong đó hoạt chất điều trị bệnh khác được dùng với hợp chất có công thức (I).

YÊU CẦU BẢO HỘ

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



trong đó:

R1 là hydro, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là hydro hoặc halogen;

R3 là hydro hoặc halogen;

R4 là hydro;

R5 là hydro hoặc halogen;

hoặc R4 và R5 được gắn với nhau và là liên kết, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-; hoặc -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R, R', R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkoxy; hoặc hai gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxyclic no 3 đến 6 cạnh;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc C₁-C₆ alkoxy;

hoặc R12 và gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azaxyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy hoặc N,N-di-C₁-C₆ alkyl amino; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là halogen;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

hoặc R4 và R5 được gắn với nhau và là liên kết, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-; -CH₂-CH=CH-; hoặc -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl; hoặc hai gốc bất kỳ trong số

R8, R9, R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxycyclic no 3 đến 6 cạnh;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R12 và gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azaxycyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là halogen;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl; hoặc hai gốc bất kỳ trong số R8, R9, R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxylic no 3 đến 6 cạnh;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R12 và gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azaxyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là hydro hoặc halogen;

R3 là hydro hoặc halogen;

R4 và R5 được gắn với nhau và là liên kết, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-; hoặc -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl; hoặc hai gốc bất kỳ trong số R8, R9, R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxylic no 3 đến 6 cạnh;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R12 và gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azacyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là hydro hoặc halogen;

R3 là hydro hoặc halogen;

R4 và R5 được gắn với nhau và là -CH₂-CH₂-, hoặc -CH=CH-;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl; hoặc hai gốc bất kỳ trong số R8, R9, R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxylic no 3 đến 6 cạnh;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R12 và gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azacyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là halogen;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là halogen;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8 và R9, độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R và R' là hydro;

R12 và gốc bất kỳ trong số R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azaxyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là halogen;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R và R' là hydro;

R12 là hydro hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy.

9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là hydro, hoặc C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là flo;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là halogen;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8 và R9 độc lập với nhau là H, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R12 và gốc bất kỳ trong số R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azaxyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy;

n là 0; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc C₂-C₆ alkynyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy.

10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R1 là C₁-C₆ alkyl;

R2 là flo;

R3 là hydro;

R4 là hydro;

R5 là flo;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc halogen;

R8, R9, R10 và R11 là H;

R12 là hydro;

n là 0; và

R13 là C₂-C₆ alkenyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl.

11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(E)-N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-enoyl)azetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-((1-propioloylazetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-ynoyl)azetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(5-((1-acryloylpiperidin-4-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylbut-2-enamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylpropiolamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(4-metoxy-N-methylbut-2-enamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylbut-2-ynamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(2-((4-amino-6-(3-(4-xyclopropyl-2-flobenzamido)-5-flo-2-methylphenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)ethyl)-N-metyloxiran-2-cacboxamit;

N-(2-((4-amino-6-(3-(6-xyclopropyl-8-flo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-yl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)ethyl)-N-metylacrylamit;

N-(3-(5-(2-acrylamidoetoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-etylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-(2-floetyl)acrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(5-((1-acrylamidoxycyclopropyl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(S)-N-(3-(5-(2-acrylamidopropoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(but-2-ynamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylbut-2-ynamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

N-(3-(6-amino-5-(3-(N-metylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(S)-N-(3-(5-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 (S)-N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)metoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 (S)-2-(3-(5-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl)-6-xyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on;
 N-(2-((4-amino-6-(3-(6-xyclopropyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-5-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)etyl)-N-metylacrylamit;
 N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 N-(3-(6-amino-5-(((2S,4R)-1-(but-2-ynoyl)-4-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 2-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl)-6-xyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on;
 N-(3-(5-(((2S,4S)-1-acryloyl-4-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 N-(3-(6-amino-5-(((2S,4S)-1-(but-2-ynoyl)-4-metoxypyrolidin-2-yl)metoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-flopyrolidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 N-(3-(6-amino-5-(((2S,4R)-1-(but-2-ynoyl)-4-flopyrolidin-2-yl)metoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 (S)-N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 (S)-N-(3-(6-amino-5-((1-propioloylazetidin-2-yl)metoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;
 (S)-2-(3-(5-((1-acryloylazetidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl)-6-xyclopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on;
 (R)-N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-2-yl)metoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit;

(R)-N-(3-(5-((1-acryloylpiperidin-3-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamit;

N-(3-(5-(((2R,3S)-1-acryloyl-3-metoxypyrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamit;

N-(3-(5-(((2S,4R)-1-acryloyl-4-xyanopyrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamit;

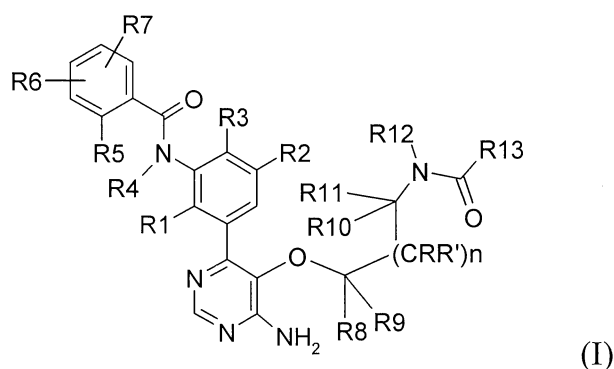
và

N-(3-(5-(((2S,4S)-1-acryloyl-4-xyanopyrolidin-2-yl)methoxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4-cyclopropyl-2-florobenzamit.

12. Dược phẩm bao gồm lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

13. Dược phẩm kết hợp bao gồm lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều đồng hoạt chất có hoạt tính điều trị bệnh, trong đó các đồng hoạt chất được chọn từ chất ức chế miễn dịch hoặc điều biến miễn dịch, chất chống viêm, hoặc chất hóa trị liệu.

14. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

R1 là hydro, C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy;

R2 là hydro hoặc halogen;

R3 là hydro hoặc halogen;

R4 là hydro;

R5 là hydro hoặc halogen;

hoặc R4 và R5 được gắn với nhau và là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$; hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R6 và R7 độc lập với nhau là H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc hydroxy, hoặc halogen;

R8, R9, R, R', R10 và R11 độc lập với nhau là H, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế bằng $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy; hoặc hai gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 và R11 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cacboxyclic no 3 đến 6 cạnh;

R12 là hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy;

hoặc R12 và gốc bất kỳ trong số R8, R9, R, R', R10 hoặc R11 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng azaxyclic 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, vòng này có thể tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy;

n là 0 hoặc 1; và

R13 là $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl tùy ý được thế bằng $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy hoặc N,N-di- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl amino; $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl tùy ý được thế bằng $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy; hoặc $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkylenyl oxit tùy ý được thế bằng $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, để sử dụng làm thuốc.

15. Hợp chất N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất N-(3-(5-((1-acryloylazetidín-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó.

18. Dược phẩm bao gồm lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm 15 và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

19. Dược phẩm bao gồm lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm 16 và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

20. Dược phẩm bao gồm lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm 17 và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

21. Dược phẩm kết hợp bao gồm lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm 15 hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều đồng hoạt chất có hoạt tính điều trị bệnh, trong đó các đồng hoạt chất được chọn từ các chất ức chế miễn dịch hoặc điều biến miễn dịch, chất chống viêm, hoặc chất hóa trị liệu.

22. Dược phẩm kết hợp bao gồm lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm 16 hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều đồng hoạt chất có hoạt tính điều trị bệnh, trong đó các đồng hoạt chất được chọn từ các chất ức chế miễn dịch hoặc điều biến miễn dịch, chất chống viêm, hoặc chất hóa trị liệu.

23. Dược phẩm kết hợp bao gồm lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm 17 hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều đồng hoạt chất có hoạt tính điều trị bệnh, trong đó các đồng hoạt chất được chọn từ các chất ức chế miễn dịch hoặc điều biến miễn dịch, chất chống viêm, hoặc chất hóa trị liệu.

24. Hợp chất N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng làm thuốc.

25. Hợp chất N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng làm thuốc.

26. Hợp chất (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng làm thuốc.

27. Hợp chất N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi Btk được chọn từ rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh về đường hô hấp, hiện tượng thái ghép, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống (SOJIA), bệnh gút, pemphigus thể thông thường, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, luput ban đỏ hệ thống, đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, hội chứng Sjögren, thiếu máu huyết tán tự miễn, viêm mạch liên quan đến kháng thể kháng tế bào chất bạch cầu đa nhân trung tính (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-ANCA), chứng đông globulin, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, mề đay vô căn mạn tính, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc, viêm mũi dị ứng, xơ vữa động mạch, tiểu đường loại 1, tiểu đường loại 2, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh morbus Crohn, viêm tụy, viêm cầu thận, hội chứng Goodpasture, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh Grave, hiện tượng thái ghép qua trung gian kháng thể (AMR), bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, hiện tượng thái ghép siêu cấp, cấp tính và mạn tính qua trung gian tế bào B; rối loạn huyết khối tĩnh mạch, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, đột quỵ, rối loạn thiếu máu cục bộ, nghẽn mạch phổi và các bệnh ung thư do sự tạo máu.

28. Hợp chất N-(3-(5-((1-acryloylazetid-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi Btk được chọn từ rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh về đường hô hấp, hiện tượng thái ghép, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống (SOJIA), bệnh gút, pemphigus thể thông thường, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, luput ban đỏ hệ thống, đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, hội chứng Sjögren, thiếu máu huyết tán tự miễn, viêm mạch liên quan đến kháng thể kháng tế bào chất bạch cầu đa nhân trung tính (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-ANCA), chứng đông globulin, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, mề đay vô căn mạn tính, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc, viêm mũi dị ứng, xơ vữa động mạch, tiểu đường loại 1, tiểu đường loại 2, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh morbus Crohn, viêm tụy, viêm cầu thận, hội chứng Goodpasture, viêm tuyến giáp

Hashimoto, bệnh Grave, hiện tượng thải ghép qua trung gian kháng thể (AMR), bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, hiện tượng thải ghép siêu cấp, cấp tính và mạn tính qua trung gian tế bào B; rối loạn huyết khối tĩnh mạch, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, đột quỵ, rối loạn thiếu máu cục bộ, nghẽn mạch phổi và các bệnh ung thư do sự tạo máu.

29. Hợp chất (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi Btk được chọn từ rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh về đường hô hấp, hiện tượng thải ghép, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống (SOJIA), bệnh gút, pemphigus thể thông thường, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, luput ban đỏ hệ thống, đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, hội chứng Sjögren, thiếu máu huyết tán tự miễn, viêm mạch liên quan đến kháng thể kháng tế bào chất bạch cầu đa nhân trung tính (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-ANCA), chứng đông globulin, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, mê đay vô căn mạn tính, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc, viêm mũi dị ứng, xơ vữa động mạch, tiểu đường loại 1, tiểu đường loại 2, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh morbus Crohn, viêm tụy, viêm cầu thận, hội chứng Goodpasture, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh Grave, hiện tượng thải ghép qua trung gian kháng thể (AMR), bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, hiện tượng thải ghép siêu cấp, cấp tính và mạn tính qua trung gian tế bào B; rối loạn huyết khối tĩnh mạch, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, đột quỵ, rối loạn thiếu máu cục bộ, nghẽn mạch phổi và các bệnh ung thư do sự tạo máu.

30. Hợp chất N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk được chọn từ rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hiện tượng thải ghép, và các bệnh ung thư do sự tạo máu hoặc các khối u rắn.

31. Hợp chất N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk được chọn từ rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hiện tượng thải ghép, và các bệnh ung thư do sự tạo máu hoặc các khối u rắn.

32. Hợp chất (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk được chọn từ rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hiện tượng thải ghép, và các bệnh ung thư do sự tạo máu hoặc các khối u rắn.

33. Hợp chất N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk được chọn từ đa u tủy; bạch cầu ác tính; bạch cầu tủy xương cấp tính; bạch cầu tủy xương mạn tính; bạch cầu lympho; ung thư bạch cầu dạng tủy; u lympho không Hodgkin; u lympho; đa hồng cầu nguyên phát; tăng tiểu cầu bản chất; xơ tủy nguyên phát với dị sản tủy xương; và bệnh Waldenstroem.

34. Hợp chất N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk được chọn từ đa u tủy; bạch cầu ác tính; bạch cầu tủy xương cấp tính; bạch cầu tủy xương mạn tính; bạch cầu lympho; ung thư bạch cầu dạng tủy; u lympho không Hodgkin; u lympho; đa hồng cầu nguyên phát; tăng tiểu cầu bản chất; xơ tủy nguyên phát với dị sản tủy xương; và bệnh Waldenstroem.

35. Hợp chất (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk được chọn từ đa u tủy; bạch cầu ác tính; bạch cầu tủy xương cấp tính; bạch cầu tủy xương mạn tính; bạch cầu lympho; ung thư bạch cầu dạng tủy; u lympho không Hodgkin; u lympho; đa hồng cầu nguyên phát; tăng tiểu cầu bản chất; xơ tủy nguyên phát với dị sản tủy xương; và bệnh Waldenstroem.

36. Hợp chất N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk được chọn từ mê đay vô căn mạn tính, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc, viêm mũi dị ứng, xơ vữa động mạch, tiểu đường loại 1, tiểu đường loại 2, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh morbus Crohn, viêm tụy, viêm cầu thận, hội chứng Goodpasture, viêm tuyến giáp Hashimoto, và bệnh Grave.

37. Hợp chất N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk được chọn từ mê đay vô căn mạn tính, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc, viêm mũi dị ứng, xơ vữa động mạch, tiểu đường loại 1, tiểu đường loại 2, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh morbus Crohn, viêm tụy, viêm cầu thận, hội chứng Goodpasture, viêm tuyến giáp Hashimoto, và bệnh Grave.

38. Hợp chất (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk được chọn từ mê đay vô căn mạn tính, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc, viêm mũi dị ứng, xơ vữa động mạch, tiểu đường loại 1, tiểu đường loại 2, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh morbus Crohn, viêm tụy, viêm cầu thận, hội chứng Goodpasture, viêm tuyến giáp Hashimoto, và bệnh Grave.

39. Hợp chất N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dùng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk là mê đay vô căn mạn tính.

40. Hợp chất N-(3-(5-((1-acryloylazetidin-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dùng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk là mê đay vô căn mạn tính.

41. Hợp chất (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-methylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-methylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dùng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk, trong đó bệnh hoặc rối loạn gây ra do Btk là mê đay vô căn mạn tính.