

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này có hoạt tính ức chế chống lại các dạng đột biến nhất định của thụ thể yếu tố tăng trưởng (epidermal growth factor receptor – EGFR).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza xúc tác sự chuyển phosphat tận cùng từ ATP hoặc GTP tới nhóm hydroxyl của các gốc tyrosin, serin và/hoặc threonin của protein. Protein kinaza được phân loại thành các họ bởi các cơ chất chúng phosphoryl hóa, ví dụ, các protein tyrosin kinaza (PTK), và các protein serin/threonin kinaza. Phosphoryl hoá nhờ protein kinaza dẫn đến sự thay đổi về mặt chức năng của protein đích (cơ chất) bằng cách thay đổi hoạt tính enzym, vị trí tế bào hoặc liên quan đến các protein khác. Protein kinaza đóng vai trò quan trọng trong sự đa dạng của các quá trình tế bào; quá trình tăng sinh tế bào, sự sống sót của tế bào, sự trao đổi chất, việc sử dụng hydrat cacbon, sự tổng hợp protein, sự tạo mạch, sự sinh trưởng tế bào và sự đáp ứng miễn dịch.

Quá trình điều hòa sai của protein kinaza liên quan đến nhiều bệnh lý và các rối loạn như các rối loạn ở hệ thần kinh trung ương (ví dụ, bệnh Alzheimer), bệnh viêm và các rối loạn tự miễn (ví dụ, bệnh hen, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh Crohn, và hội chứng viêm đường tiêu hóa, và bệnh vẩy nến), bệnh lý về xương (ví dụ, chứng loãng xương), các rối loạn về trao đổi chất (ví dụ, bệnh đái tháo đường), các rối loạn tăng sinh mạch máu, bệnh lý về thị giác, bệnh tim mạch, ung thư, chứng tái phát hẹp, chứng cảm giác đau, bệnh đào thải mô ghép và các bệnh lây nhiễm.

Trong số các quá trình này, sự biểu hiện quá mức và quá trình điều hòa sai của EGFR thường phát hiện được ở các khối u vú, phổi, tụy, đầu và cổ, cũng như bàng quang. EGFR là thành viên protein tyrosin kinaza chuyển màng thuộc họ thụ thể erbB. Khi gắn kết thụ thể yếu tố sinh trưởng như yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGF), thụ thể này có thể dime hóa với EGFR hoặc với thành viên của họ khác như erbB2 (HER2), erbB3 (HER3) và erbB4 (HER4). Sự dime hóa thụ thể erbB này dẫn đến sự phosphoryl hoá gốc tyrosin quan trọng trong miền nội bào và tiếp đó kích thích các quá trình biến nạp tín hiệu nội bào khác nhau liên quan đến quá trình tăng sinh và sống sót của tế bào. Quá trình điều hòa sai của họ erbB tạo tín hiệu thúc đẩy quá trình tăng sinh, xâm nhập, di căn, tạo mạch, và tồn tại của khối u và đã và đang được mô tả trong nhiều ung thư ở người như ung thư phổi và vú.

Vì vậy, họ erbB là đích hợp lý để phát triển thuốc trị ung thư và nhiều hợp

chất hướng đích EGFR hoặc erbB2 hiện có về mặt lâm sàng, bao gồm gefitinib (IRESSATM) và erlotinib (TARCEVATM), chất ức chế thế hệ thứ nhất. Đã có thông báo rằng các đột biến hoạt hóa EGFR phổ biến nhất, L858R và del E746-A750 là nhạy với việc điều trị bằng gefitinib hoặc erlotinib nhưng cuối cùng có lại việc điều trị bằng gefitinib hoặc erlotinib mà tạo ra chủ yếu bởi sự đột biến của các gốc gác cổng T790M, mà được phát hiện ở khoảng một nửa số người bệnh kháng về mặt lâm sàng, dẫn đến sự đột biến tăng gấp đôi, L858R/T790M và del E746-A750/T790M.

Tầm quan trọng sinh học và lâm sàng của đột biến EGFR đã được ghi nhận trong lĩnh vực và một vài loại thuốc thế hệ thứ hai như BIBW2992 (Afatinib), HKI-272 và PF0299804 đang được phát triển và là hữu hiệu chống lại các đột biến kháng T790M nhưng cho thấy sự ức chế mạnh mẽ đồng thời của EGFR dạng dại (WT), mà gây ảnh hưởng bất lợi nghiêm trọng. Do đó, vẫn có nhu cầu mạnh về hợp chất ức chế một cách hiệu nghiệm thế đột biến đơn và kép EGFR cũng như chọn lọc EGFR dạng dại để điều trị lâm sàng có hiệu quả và an toàn cho các bệnh lý liên quan đến hoặc do đột biến EGFR gây ra.

Một ví dụ khác về quá trình điều hòa sai của protein kinaza liên quan đến nhiều bệnh lý và rối loạn là Janus kinaza (JAK) 3. Trái với sự biểu hiện tương đối phổ biến của thành viên họ Janus, JAK1, JAK2 và Tyk2, JAK3 được biểu hiện chủ yếu ở truyền tạo huyết như tế bào NK, tế bào T và tế bào B và tế bào biểu mô ruột. JAK3 hướng đích có thể là chiến lược hữu ích để tạo ra nhóm thuốc ức chế miễn dịch mới. Do biểu hiện chính ở các tế bào tạo máu, nên chất ức chế JAK3 chọn lọc cao phải có tác dụng chính xác trên các tế bào miễn dịch và dị tật tính trạng tối thiểu. Việc chọn lọc chất ức chế JAK3 cũng sẽ có lợi so với các thuốc ức chế miễn dịch sử dụng rộng rãi hiện nay, mà có nhiều đích và các tác dụng phụ khác nhau. Chất ức chế JAK3 có thể là hữu ích để điều trị các bệnh tự miễn, và bệnh bạch cầu và u bạch huyết do JAK3 gây ra.

Ví dụ, các đột biến soma của JAK3 cũng đã được xác định ở một số ít người bệnh bị bệnh bạch cầu nguyên bào nhân không lồ cấp tính (AMKL) cả ở trẻ em mắc hội chứng Down lẫn người trưởng thành không mắc hội chứng Down, và ở người bệnh mắc bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính. Ngoài ra, sự hoạt hóa JAK3 đã được xác định ở một số rối loạn tăng sinh lympho bào, kể cả u lympho tế bào vỏ, u lympho Burkitt, u lympho/bệnh bạch cầu tế bào T ở người, bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người lớn và u lympho tế bào lớn tự ghép. Đã cho thấy rằng việc hoạt hóa cơ định quá trình JAK3/STAT có vai trò quan trọng trong sự phát triển và sự tồn tại của tế bào bệnh bạch cầu và u lympho và trong các kiểu hình xâm lấn. Do đó, việc hoạt hóa cơ định quá trình JAK3 có thể là kết quả của các đột biến hoạt hóa JAK3, là một dấu hiệu thường xuyên của một vài bệnh bạch cầu và u lympho sao cho sự ức chế chọn lọc JAK3 có thể là đích điều trị.

Vì vậy, có nhu cầu lớn về các hợp chất ức chế một cách chọn lọc và hiệu nghiệm JAK3 dạng đại và cũng như các đột biến chọn lọc so với các thành viên của họ JAK khác để thu được kết quả điều trị lâm sàng có hiệu quả và an toàn đối với các bệnh lý liên quan đến hoặc do JAK3 gây ra.

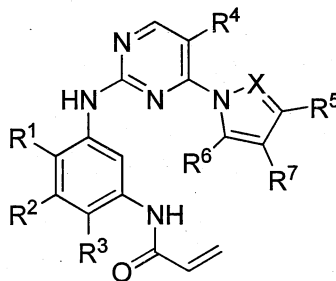
Cũng có nhu cầu về các phương pháp dùng các hợp chất này, dược phẩm và thuốc dùng cho người bệnh hoặc đối tượng có nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này có hoạt tính ức chế chống lại các dạng EGFR đột biến nhất định.

Cụ thể, sáng chế đề xuất dẫn xuất pyrimidin có công thức (I) và mô tả việc sử dụng chúng để điều trị hoặc ngăn ngừa một số loại bệnh ung thư khác nhau liên quan đến một hoặc nhiều đột biến EGFR.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I) cũng như các muối dược dụng, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, raxemat, hydrat hoặc solvat của chúng:



I

trong đó:

X là CH hoặc N;

R¹ là H, R⁸ hoặc -OR⁸;

R² là hydro, C₁₋₆ alkyl, aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R¹³; và trong đó heteroaryl này có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bằng R⁸;

R³ là hydro, heterocyclyl một vòng có 4-7 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, NR⁹R¹⁰, NR¹¹R¹², hoặc phenyl, trong đó heteroaryl hoặc phenyl này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R¹³; và trong đó heterocyclyl hoặc heteroaryl này có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở

một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bằng R^8 ;

R^4 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-5} xycloalkyl, F, Cl, Br, CN, hoặc CF_3 ;

R^5 là hydro, CF_3 , C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, hoặc aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, trong đó heteroaryl hoặc aryl này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^7 là hydro, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} alkyl, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^9R^{10}$, hoặc $C(O)NR^{11}R^{12}$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^8 được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R^9 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc có 4-7 cạnh heterocyclyl chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng halogen hoặc $-OR^8$, và trong đó heterocyclyl có 4-7 cạnh có một nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, hoặc $C(O)NHR^8$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc $(CH_2)_nNR^9R^9$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành, độc lập for cho mỗi trường hợp,

i) nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 3 đến 8 cạnh không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} được gắn vào, trong đó nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 3 đến 8 cạnh này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (ví dụ, ở một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon) bằng halogen, hydroxyl, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, hoặc $-NR^{11}R^{12}$; hoặc

ii) nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} được gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nguyên tử nitơ, oxy, lưu huỳnh, sulfon hoặc sulfoxit, trong đó nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ này tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon hoặc nitơ (ví dụ, ở một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon hoặc nitơ) bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, hoặc $-SO_2NR^8_2$; và

R^{13} được chọn từ halogen, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ hoặc C_{2-4} alkenyl;

hoặc muối được dựng của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất này, phương pháp điều chế các hợp chất này, và mô tả phương pháp ức chế hoạt tính enzym, đặc biệt là một hoặc nhiều thể đột biến EGFR và hoạt tính JAK3 kinaza, bằng cách sử dụng các hợp chất này, và phương pháp điều trị bệnh hoặc các triệu chứng của bệnh lý ở động vật có vú, đặc biệt là khi sự ức chế hoạt tính kinaza, có thể gây ảnh hưởng đến

kết quả của bệnh.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

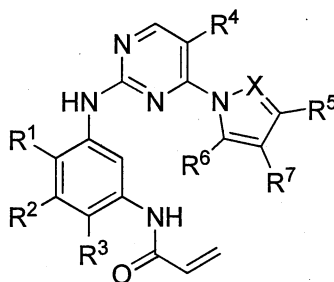
Fig.1 là hình ảnh phép tách Western Blot thể hiện kết quả của việc ức chế mức phosphoryl hoá EGFR đột biến so với EGFR dạng đại.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất nhóm dẫn xuất aminopyrimidin và các muối được dụng của chúng là hữu ích để ức chế một hoặc nhiều protein kinaza và để điều trị bệnh lý và các rối loạn mà gây ra bởi protein kinaza, ví dụ, bệnh lý và rối loạn tăng sinh tế bào như ung thư, bệnh tự miễn, nhiễm khuẩn, bệnh tim mạch, và bệnh lý và rối loạn thoái hóa thần kinh. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tổng hợp và dùng dẫn xuất aminopyrimidin. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một trong số các hợp chất có công thức (I) cùng với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng của chúng. Sáng chế cũng đề xuất các sản phẩm trung gian hữu ích tạo ra trong quá trình tổng hợp dẫn xuất aminopyrimidin.

Sáng chế đề xuất dược phẩm và mô tả phương pháp điều biến hoạt tính của các đột biến thụ thể của yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFR) và/hoặc Janus kinaza 3 (JAK3). Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất đóng vai trò làm chất ức chế thể đột biến EGFR hoặc JAK3.

Theo phương án thực hiện thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể riêng biệt, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân.



I

trong đó:

X là CH hoặc N;

R¹ là H, R⁸ hoặc -OR⁸;

R² là hydro, C₁₋₆ alkyl, aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O, và S, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R¹³; và trong đó heteroaryl này có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ

bằng R^8 ;

R^3 là hydro, heterocyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, NR^9R^{10} , $NR^{11}R^{12}$, hoặc phenyl, trong đó heteroaryl hoặc phenyl này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ; và trong đó heterocyclyl hoặc heteroaryl này có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bằng R^8 ;

R^4 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-5} xycloalkyl, F, Cl, Br, CN, hoặc CF_3 ;

R^5 là hydro, CF_3 , C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, hoặc aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, trong đó heteroaryl hoặc aryl này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^7 là hydro, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} alkyl, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^9R^{10}$, hoặc $C(O)NR^{11}R^{12}$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^8 được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R^9 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng halogen hoặc $-OR^8$, và trong đó heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, hoặc $C(O)NHR^8$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc $(CH_2)_nNR^9R^9$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

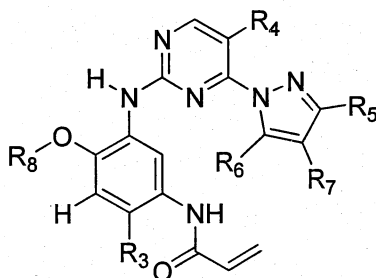
R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành, độc lập cho mỗi trường hợp,

i) nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 3 đến 8 cạnh không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} được gắn vào, trong đó nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 3 đến 8 cạnh này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (ví dụ, ở một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon) bằng halogen, hydroxyl, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, hoặc $-NR^{11}R^{12}$; hoặc

ii) nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} được gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nguyên tử nitơ, oxy, lưu huỳnh, sulfon hoặc sulfoxit, trong đó nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ này tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon hoặc nitơ (ví dụ, ở một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon hoặc nitơ) bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, hoặc $-SO_2NR^8_2$; và

R^{13} được chọn từ halogen, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ hoặc C_{2-4} alkenyl;
hoặc muối được dựng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dựng của chúng;



II

trong đó:

R^3 là hydro, heterocyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, NR^9R^{10} , $NR^{11}R^{12}$, hoặc phenyl, trong đó heteroaryl hoặc phenyl này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ; và trong đó heterocyclyl hoặc heteroaryl này có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bằng R^8 ;

R^4 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-5} xycloalkyl, F, Cl, Br, CN, hoặc CF_3 ;

R^5 là hydro, CF_3 , C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, hoặc aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, trong đó heteroaryl hoặc aryl này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^7 là hydro, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} alkyl, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^9R^{10}$, hoặc $C(O)NR^{11}R^{12}$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^8 được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R^9 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng halogen hoặc $-OR^8$, và trong đó heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, hoặc $C(O)NHR^8$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc $(CH_2)_nNR^9R^9$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành, độc lập cho mỗi trường hợp,

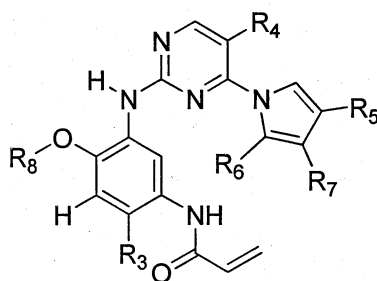
i) nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 3 đến 8 cạnh

không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} được gắn vào, trong đó nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 3 đến 8 cạnh này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (ví dụ, ở một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon) bằng halogen, hydroxyl, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, hoặc $-NR^{11}R^{12}$; hoặc

ii) nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} được gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nguyên tử nitơ, oxy, lưu huỳnh, sulfon hoặc sulfoxit, trong đó nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ này tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon hoặc nitơ (ví dụ, ở một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon hoặc nitơ) bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, hoặc $-SO_2NR^8_2$; và

R^{13} được chọn từ halogen, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ hoặc C_{2-4} alkenyl.

Theo phương án thực hiện thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dụng của chúng:



III

trong đó:

R^3 là hydro, heterocyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, NR^9R^{10} , $NR^{11}R^{12}$, hoặc phenyl, trong đó heteroaryl hoặc phenyl này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ; và trong đó heterocyclyl hoặc heteroaryl này có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bằng R^8 ;

R^4 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-5} xycloalkyl, F, Cl, Br, CN, hoặc CF_3 ;

R^5 là hydro, CF_3 , C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, hoặc aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, trong đó heteroaryl hoặc aryl này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^7 là hydro, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} alkyl, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$,

$C(O)NR^9R^{10}$, hoặc $C(O)NR^{11}R^{12}$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^8 được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R^9 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc heterocyclus có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng halogen hoặc $-OR^8$, và trong đó heterocyclus có 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, hoặc $C(O)NHR^8$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc $(CH_2)_nNR^9R^9$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành, độc lập cho mỗi trường hợp,

i) nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 3 đến 8 cạnh không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} được gắn vào, trong đó nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 3 đến 8 cạnh này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (ví dụ, ở một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon) bằng halogen, hydroxyl, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, hoặc $-NR^{11}R^{12}$; hoặc

ii) nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} được gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nguyên tử nitơ, oxy, lưu huỳnh, sulfon hoặc sulfoxit, trong đó nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ này tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon hoặc nitơ (ví dụ, ở một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon hoặc nitơ) bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, hoặc $-SO_2NR^8_2$; và

R^{13} được chọn từ halogen, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ hoặc C_{2-4} alkenyl.

Theo một số phương án thực hiện của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), R^1 là $-OCH_3$; R^4 là H, $-CH_3$, F, hoặc Cl; R^5 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, pyridinyl, thiophenyl, furanyl, N-metyl pyrrolidinyl, N-metyl pyrazolyl, hoặc phenyl; R^8 là metyl; và n bằng 1.

Theo các phương án thực hiện nhất định khác nữa, R^2 là H; R^6 là H; R^3 là morpholino, N-metyl piperazinyl, piperidinyl, azetidinyl, pyrođinyl, 4-axetyl piperidinyl, N,N-đimetyl amino, 1,4-oxazepan-4-yl, hoặc 4-metyl-1,4-điazepan-1-yl; và R^7 là $-(CH_2)NR^9R^{10}$ hoặc $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$.

Theo các phương án thực hiện khác nữa, R^9 là metyl, etyl, propyl, xyclopropylmetyl, hoặc xyclobutylmetyl; và R^{10} là metyl, etyl, propyl, xyclopropylmetyl, oxetanyl, oxetanmetyl, N-methyazetinyl, N,N-đimetyletyl, hoặc metoxyetyl; và $NR^{11}R^{12}$ là azetidinyl, 3-hydroxy azetidinyl, 3-metoxy azetidinyl, pyrrolidinyl, (S)-3-hydroxy pyrrolidinyl, (R)-3-hydroxy pyrrolidinyl, (3R,4S)-3,4-

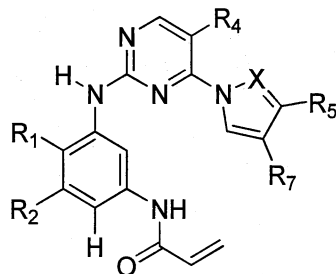
đihydroxypyrolidinyl, (3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, N-metylpiperazinyl, azamorpholinyl, N-metylazapiperazinyl, N-axetyl piperazinyl, hoặc thiomorpholinyl.

Theo các phương án thực hiện nhất định khác nữa, R⁵ là hydro, metyl, isopropyl, t-butyl, xyclopropyl, 2-thiophenyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl hoặc phenyl.

Theo một số phương án thực hiện của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), R⁷ là $-(CH_2)NR^9R^{10}$ hoặc $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$.

Theo các phương án thực hiện nhất định khác nữa, R⁹ là metyl, etyl, propyl, xyclopropylmetyl, hoặc xyclobutylmetyl; và R¹⁰ là metyl, etyl, propyl, xyclopropylmetyl, oxetanyl, oxetanmetyl, N-methyazetynyl, N,N-dimetyletyl, hoặc metoxyetyl; và NR¹¹R¹² là azetidynyl, 3-hydroxy azetidynyl, 3-metoxy azetidynyl, pyrolidinyl, (S)-3-hydroxy pyrolidinyl, (R)-3-hydroxy pyrolidinyl, (3R,4S)-3,4-đihydroxypyrolidinyl, (3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidinyl, piperidinyl morpholinyl, N-metylpiperazinyl, azamorpholinyl, N-metylazapiperazinyl, N-axetyl piperazinyl, hoặc thiomorpholinyl.

Theo phương án thực hiện thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV) hoặc muối dược dụng của chúng:



IV

trong đó:

X là CH hoặc N;

R¹ là H, R⁸ hoặc -OR⁸;

R² là hydro; C₁₋₆ alkyl; aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh; hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O, và S, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R¹³, và trong đó heteroaryl này có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bằng R⁸;

R⁴ là hydro, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₅ xycloalkyl, F, Cl, Br, CN, hoặc CF₃;

R⁵ là hydro, CF₃, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, hoặc aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, trong đó heteroaryl hoặc aryl tùy ý và độc lập

được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ;

R^7 là hydro, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} alkyl, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^9R^{10}$, hoặc $C(O)NR^{11}R^{12}$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^8 được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R^9 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử N, O và S, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng halogen hoặc $-OR^8$, và trong đó heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, hoặc $C(O)NHR^8$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc $(CH_2)_nNR^9R^9$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành, độc lập cho mỗi trường hợp,

i) nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 3 đến 8 cạnh không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} được gắn vào, trong đó nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 3 đến 8 cạnh này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (ví dụ, ở một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon) bằng halogen, hydroxyl, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, hoặc $-NR^{11}R^{12}$; hoặc

ii) nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} được gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nguyên tử nitơ, oxy, lưu huỳnh, sulfon hoặc sulfoxit, trong đó nhóm một vòng bão hoà hoặc bão hoà một phần có 5 đến 8 cạnh này có 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ nguyên tử tùy ý được thế bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, hoặc $-SO_2NR^8_2$; và

R^{13} được chọn từ halogen, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ hoặc C_{2-4} alkenyl.

Theo một số phương án thực hiện của hợp chất có công thức (IV), R^1 là H; R^2 là furanyl, thiophenyl, N-metyl pyrazolyl, hoặc phenyl; R^4 là H, $-CH_3$, F, hoặc Cl; R^5 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, pyridinyl, thiophenyl, furanyl, N-metyl pyrolyl, N-metyl pyrazolyl, hoặc phenyl; và n bằng 1.

Theo các phương án thực hiện nhất định khác nữa, R^5 là hydro, metyl, isopropyl, t-butyl, xyclopropyl, 2-thiophenyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl hoặc phenyl.

Theo các phương án thực hiện nhất định khác nữa, R^7 là $-(CH_2)NR^9R^{10}$ hoặc $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$.

Theo các phương án thực hiện khác nữa, R^9 là metyl, etyl, propyl, xyclopropylmetyl, hoặc xyclobutylmetyl; và R^{10} là metyl, etyl, propyl, xyclopropylmetyl, oxetanyl, oxetanmetyl, N-methyazetanyl, N,N-đimetyletyl, hoặc metoxyetyl; và $NR^{11}R^{12}$ là azetidanyl, 3-hydroxy azetidanyl, 3-metoxy azetidanyl, pyrolidinyl, (S)-3-hydroxy pyrolidinyl, (R)-3-hydroxy pyrolidinyl, (3R,4S)-3,4-

dihydroxypyrolidinyl, (3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidinyl, piperidinyl morpholinyl, N-methylpiperazinyl, azamorpholinyl, N-methylazapiperazinyl, N-axetyl piperazinyl, hoặc thiomorpholinyl.

Theo một số phương án thực hiện của hợp chất có công thức (IV), R⁵ là hydro, metyl, isopropyl, t-butyl, xyclopropyl, 2-thiophenyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl hoặc phenyl.

Theo phương án thực hiện thứ năm, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), công thức (II), hoặc công thức (III), hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R¹ là -OCH₃; và n bằng 1.

Theo phương án thực hiện thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R¹ là H; và n bằng 1.

Theo một số phương án thực hiện, hợp chất này là hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh lý do protein kinaza gây ra ở đối tượng cần điều trị, bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế (như hợp chất có công thức (I)) hoặc muối dược dụng của chúng, có hiệu quả trong việc xử lý sự sinh trưởng của các tế bào không bình thường và các bệnh miễn dịch.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế ít nhất một thể đột biến của EGFR có chọn lọc so với EGFR dạng đại, ở mẫu sinh học hoặc ở người bệnh, bao gồm việc cho mẫu sinh học này tiếp xúc với hoặc cho người bệnh này dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa chúng (ví dụ, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng). Theo một số phương án thực hiện, ít nhất một thể đột biến là Del E746-A750, L858R hoặc T790M. Theo một số phương án thực hiện, ít nhất một thể đột biến là ít nhất một thể đột biến kép được chọn từ Del E746-A750/T790M hoặc L858R/T790M.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế Janus kinaza 3 (JAK3) có chọn lọc so với các kinaza khác, ở mẫu sinh học hoặc ở người bệnh, bao gồm việc cho mẫu sinh học này tiếp xúc với hoặc cho người bệnh này dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa chúng, mà có hiệu quả trong việc xử lý sự sinh trưởng của các tế bào không bình thường bao gồm bệnh bạch cầu và u bạch huyết (tế bào B & tế bào T) và các bệnh miễn dịch bao gồm bệnh khớp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp và bệnh tự miễn.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế (như hợp chất có công thức (I)) hoặc muối dược dụng của chúng để sản xuất thuốc điều trị bệnh lý do protein kinaza gây ra. Ngoài ra, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng để sản xuất thuốc dùng để ức chế ít nhất một thể đột biến của EGFR có chọn lọc so với EGFR dạng đại.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm điều trị bệnh lý do protein kinaza gây ra, chứa hợp chất theo sáng chế (như hợp chất có công thức (I)) hoặc muối được dụng của chúng làm hoạt chất. Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để ức chế ít nhất một thể đột biến của EGFR có chọn lọc so với EGFR dạng đại, chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng làm hoạt chất.

Thuật ngữ "alkyl," được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của gốc lớn hơn như "arylalkyl" hoặc "xycloalkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 15 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 8 nguyên tử cacbon (trừ khi có quy định khác) và bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, n-hexyl và các gốc tương tự. Alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế thích hợp.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm nhân hydrocacbon một vòng hoặc đa vòng và bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclodecyl, xyclobutyl, adamantyl, norpinanyl, decaliny, norbornyl, xyclohexyl, xyclopentyl, và các nhóm tương tự. Nhóm xycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế thích hợp.

Thuật ngữ "hetero" dùng để chỉ việc thay thế ít nhất một thành viên nguyên tử cacbon trong hệ vòng bằng ít nhất một nguyên tử khác loại như nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" nghĩa là nhân một vòng hoặc đa vòng không thơm bao gồm nguyên tử cacbon và hydro và ít nhất một nguyên tử khác loại, tốt hơn là 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, oxy, sulfon, hoặc sulfoxit. Nhóm heteroxycloalkyl có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc các liên kết đôi cacbon-nguyên tử khác loại trong nhóm vòng miễn là nhóm vòng này không được làm thơm bởi sự có mặt của chúng.

Ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm azetidiny, aziridiny, pyrolidiny, piperidiny, piperaziny, homopiperaziny, morpholino, thiomorpholino, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranly, và các nhóm tương tự. Nhóm heteroxycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế thích hợp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "halogen" bao gồm flo, clo, brom, và iot.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ các nhóm alkyl nêu trên gắn kết qua nguyên tử oxy, ví dụ về các nhóm này bao gồm metoxy, etoxy, iso-propoxy, tert-butoxy, và các nhóm tương tự. Ngoài ra, alkoxy cũng dùng để chỉ polyete như $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$, và các nhóm tương tự. Alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế thích hợp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ nhóm một vòng hoặc đa vòng thơm không được thế hoặc được thế và bao gồm, ví dụ, phenyl và naphthyl. Thuật ngữ "aryl" cũng bao gồm vòng phenyl ngưng tụ với vòng cacbon không thơm hoặc nhân dị vòng. Thuật ngữ "aryl" có thể được sử dụng hoán đổi với "vòng aryl", "nhóm thơm", và "nhân thơm". Nhóm heteroaryl có 4 đến 14 nguyên tử, 1 đến 9 trong số đó độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, lưu huỳnh và nitơ. Nhóm heteroaryl có 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong nhóm thơm có 5 đến 8 cạnh. Aryl hoặc heteroaryl có thể là nhóm thơm một vòng hoặc hai vòng. Nhóm aryl và heteroaryl tiêu biểu bao gồm, ví dụ, phenyl, quinolinyl, indazolyl, indolyl, dihydrobenzodioxinyl, 3-clophenyl, 2,6-đibromphenyl, pyridyl, pyrimidinyl, 3-metylpyridyl, benzothienyl, 2,4,6-tribromphenyl, 4-ethylbenzothienyl, furanyl, 3,4-diethylfuranyl, naphthyl, 4,7-điclônaphthyl, pyrrol, pyrazol, imidazol, thiazol, và các nhóm tương tự. Aryl hoặc heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế thích hợp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "haloalkyl" dùng để chỉ gốc alkyl bất kỳ có một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen. Ví dụ về haloalkyl bao gồm -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hydroxyl" hoặc "hydroxy" dùng để chỉ -OH.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "amino" dùng để chỉ -NH₂.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hydroxyalkyl" dùng để chỉ dẫn xuất hydroxyl bất kỳ của gốc alkyl. Thuật ngữ "hydroxyalkyl" bao gồm gốc alkyl bất kỳ có một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy.

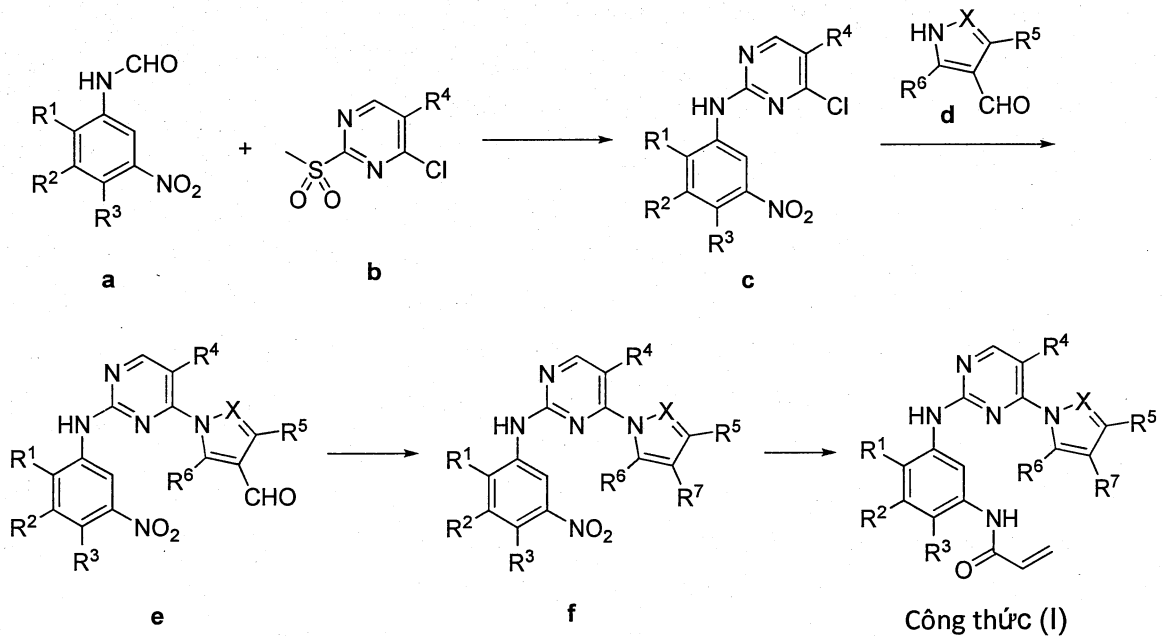
"Phần tử thế" như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ gốc phân tử mà liên kết cộng hoá trị với một nguyên tử trong phân tử đang quan tâm. Ví dụ, phần tử vòng thế có thể là gốc nhý halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl hoặc nhóm khác mà liên kết cộng hoá trị với nguyên tử (tốt hơn là nguyên tử cacbon hoặc nitơ) mà là thành viên vòng. Phần tử thế của nhóm thơm thường liên kết cộng hoá trị với nguyên tử cacbon vòng. Thuật ngữ "thế" dùng để chỉ việc thay thế nguyên tử hydro trong cấu trúc phân tử bằng phần tử thế, sao cho hóa trị trên nguyên tử được định rõ không được vượt quá, và sao cho thu được hợp chất ổn định về mặt hoá học (tức là, hợp chất mà có thể được tách, khác biệt ở chỗ, và được thử nghiệm về hoạt tính sinh học) từ việc thế này.

Như được mô tả trên đây, các nhóm nhất định có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế thích hợp ngoài hydro ở một hoặc nhiều vị trí cố sẵn, thông thường là 1, 2, 3, 4 hoặc 5 vị trí, bởi một hoặc nhiều các nhóm thích hợp (mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau). Các nhóm nhất định, khi được thế, được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế được chọn độc lập. Các phần tử thế

thích hợp bao gồm halogen, alkyl, haloalkyl, aryl, hydroxy, alkoxy, hydroxyalkyl, amino, và các phần tử tương tự.

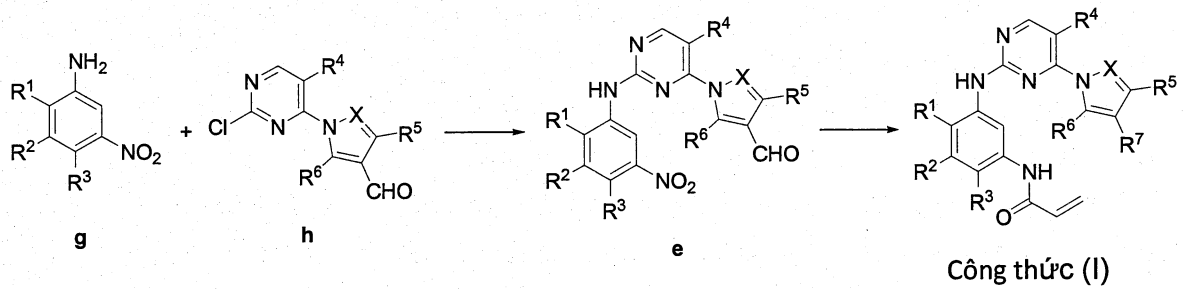
Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế cũng đề xuất (i) phương pháp điều chế hợp chất có công thức (c) bằng cách cho hợp chất có công thức (a) phản ứng với hợp chất có công thức (b) với sự có mặt của bazơ thứ nhất trong dung môi hữu cơ thứ nhất (xem Sơ đồ 1); (ii) phương pháp điều chế hợp chất có công thức (e) bằng cách cho hợp chất có công thức (c) phản ứng với các hợp chất trung gian heteroaryl (d) với sự có mặt của bazơ thứ hai, trong dung môi hữu cơ thứ hai (xem Sơ đồ 1); (iii) phương pháp điều chế hợp chất có công thức (f) bằng cách amin hóa khử hợp chất có công thức (e) và dẫn xuất amin bằng cách sử dụng chất khử trong dung môi thứ ba (xem Sơ đồ 1); (iv) phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) bằng cách khử hợp chất có công thức (f) bằng cách sử dụng chất khử trong dung môi thứ tư và tiếp đó là tạo thành amit với sự có mặt của acryloyl clorua, bazơ thứ ba trong dung môi thứ năm (xem Sơ đồ 1). Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) theo Sơ đồ 1.

Sơ đồ 1



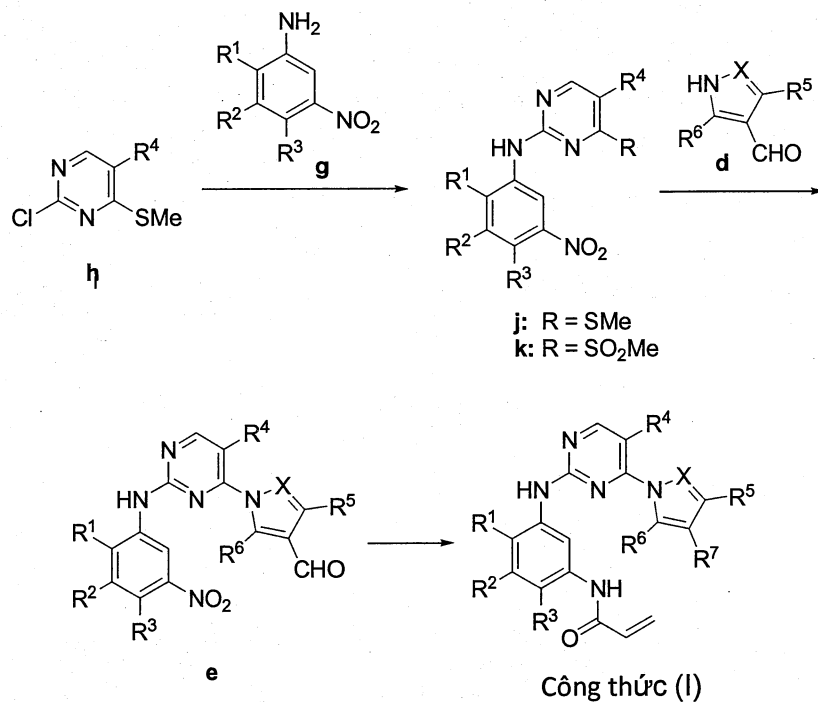
Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (e) by phản ứng hợp chất có công thức (c) bằng anilin các hợp chất trung gian (g) với sự có mặt của bazơ thứ tư trong dung môi thứ nhất, phối tử, chất xúc tác paladi trong dung môi hữu cơ thứ nhất (xem Sơ đồ 2). Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) theo Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2



Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế cũng đề xuất (i) phương pháp điều chế hợp chất có công thức (j) từ hợp chất có công thức (i) bằng anilin các hợp chất trung gian (g) bằng quy trình như được mô tả trong WO2013/109882 A1; (ii) phương pháp điều chế hợp chất có công thức (j) từ hợp chất có công thức (j) bằng cách oxy hoá bằng mCPBA hoặc Oxone[®] như được mô tả trong WO2013/109882 A1; (iii) phương pháp điều chế hợp chất có công thức (e) từ hợp chất có công thức (k) bằng cách cho phản ứng với hợp chất có công thức (d) với sự có mặt của bazơ thứ hai trong dung môi hữu cơ thứ hai (xem Sơ đồ 3). Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) theo Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3



Tham khảo các Sơ đồ 1-3, trong khi các dung môi phản ứng thích hợp có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, dung môi hữu cơ thứ nhất thường được chọn từ các dung môi không proton, phân cực tương đối

như axeton, tetrahydrofuran, N,N-đimetylformamit, N,N-đimetylaxetamit, điclotetan, đicloetan, hoặc axetonitril; dung môi hữu cơ thứ hai thường được chọn từ các dung môi không proton như toluen, đioxan, tetrahydrofuran, N,N-đimetylformamit, N,N-đimetylaxetamit hoặc N-metylmorpholin; dung môi hữu cơ thứ ba thường được chọn từ các dung môi phân cực tương đối như tetrahydrofuran, metanol, etanol, điclotetan, đicloetan, N,N-đimetylaxetamit hoặc N,N-đimetylformamit; dung môi thứ tư thường được chọn từ các dung môi proton phân cực tương đối như metanol, etanol, tert-butanol hoặc nước, và dung môi thứ năm thường được chọn từ các dung môi như điclotetan, tetrahydrofuran, N,N-đimetylformamit, N,N-đimetylaxetamit, hoặc nước.

Tham khảo các Sơ đồ 1-3, trong khi các bazơ và các chất phản ứng khác có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, các bazơ thứ nhất và thứ hai thường được chọn từ các bazơ như K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH, KOH, NaH, tert-BuOK, ter-BuONa, trietylamin, hoặc diisopropyletylamin; bazơ thứ ba thường được chọn từ các bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, NaH, $NaHCO_3$, tert-BuOK, tert-BuONa, Cs_2CO_3 , hoặc K_2CO_3 ; bazơ thứ tư thường được chọn từ các bazơ như NaH, n-BuLi, Cs_2CO_3 , trietylamin, hoặc diisopropyletylamin; chất xúc tác paladi thường được chọn từ $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, hoặc $Pd(dppf)Cl_2$; phối tử thường được chọn từ BINAP, Xantphos, hoặc S-Phos; chất oxy hóa được chọn từ các chất oxy hoá như axit m-cloperbenzoic (mCPBA) hoặc Oxone[®]; và chất khử thường được chọn từ $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_4$, hoặc $NaBH(CN)_3$.

Hợp chất đại diện có công thức (I) được nêu dưới đây:

N-(3-(4-(4-(azetiđin-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxypheñyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetiđin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxypheñyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-(azetiđin-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetiđin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetiđin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-5-metylphenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((đimetylaminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetiđin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxypheñyl)acrylamit,

- N-(4-metoxi-3-(4-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit,
- N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-5-metylphenyl)acrylamit,
- N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-phenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(2-(4-axetyl-piperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-((2-(dimetyl-amino)etyl)(metyl-amino)-4-metoxi-phenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(piperidín-1-yl)phenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrolidín-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidín-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-((dimetyl-amino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(4-metoxi-5-(5-metyl-4-(4-((metyl(1-metylazetidín-3-yl)amino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- (R)-N-(5-(4-(4-((3-hydroxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-

5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 (S)-N-(5-(4-(4-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetididin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetididin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(piperidin-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(2-((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)-5-(4-(4-((3-hydroxyazetididin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetididin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(4-metoxy-5-(5-metyl-4-(4-(morpholinometyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetididin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 (S)-N-(5-(4-(4-((3-(dimethylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetididin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetididin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetididin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-(dimethylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 (R)-N-(5-(4-(4-((3-(dimethylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetididin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(1,4-oxazepan-4-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetididin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetididin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-2-((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(2-((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)-5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(4-metoxy-5-(4-(4-((3-metoxiazetididin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

- N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(3-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(5-clo-4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-clopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(5-clo-4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(5-clo-4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)acrylamit,
- N-(5-(5-clo-4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydro pyridín-4-yl)phenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(3-(azetidín-1-ylmetyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(5-flo-4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
- N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-

ylamino)-4-isopropoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-4-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(4-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-5-metoxýbiphenyl-2-yl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(hydroxymetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(4-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-2',5-dimetoxýbiphenyl-2-yl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-2-(4,4-difloppiperidín-1-yl)-4-metoxýphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(2-(dimetylamino)-5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxýphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((3-floazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(5-clo-4-(4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)-4-metoxýphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-p-tolyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-p-tolyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(2-(dimethylamino)-5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,

N-(2-(azetidín-1-yl)-5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,

N-(4-metoxy-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-(4-(3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((dimethylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(2-(azetidín-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-(2,5-dimetylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(4-metoxy-2-morpholino-5-(4-(3-phenyl-4-(pyrolidín-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-(hydroxymetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((etyl(metyl)amino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((dimethylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((dimethylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-

2-ylamino)-4-metoxo-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-((2-metoxoetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-((2-metoxoetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-((2-metoxoetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-((2-metoxoetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-

metilpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimethylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-
 metilpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-
 metilpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-
 metilpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-
 metilpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((dimethylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-
 2-ylamino)-2-(etyl(2-metoxetyl)amino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-(furan-3-yl)-1H-pyrazol-1-
 yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-
 yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimethylamino)metyl)-
 1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-(azetidin-1-ylmetyl)-4-(furan-3-yl)-1H-pyrol-1-yl)-5-
 flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-((dimethylamino)metyl)-4-(furan-3-yl)-1H-pyrol-1-yl)-5-
 flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimethylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-
 metilpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(metyl(oxetan-3-
 yl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-
 pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-
 pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-
 yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(3-xyclopropyl-4-
 ((etyl(metyl)amino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-
 metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-
 1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(2-(azetidin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-
 1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((etyl(metyl)amino)metyl)-1H-pyrazol-1-
 yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(2-(azetidín-1-yl)-5-(4-(3-(azetidín-1-ylmetyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidín-2-ylamino)-4-metoxypheñyl)acrylamit,

N-(5-(4-(3-(azetidín-1-ylmetyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidín-2-ylamino)-2-(đimetylaminó)-4-metoxypheñyl)acrylamit,

N-(2-(đimetylaminó)-5-(4-(3-((đimetylaminó)metyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidín-2-ylamino)-4-metoxypheñyl)acrylamit,

N-(2-((2-(đimetylaminó)etyl)(metyl)amino)-5-(4-(3-((đimetylaminó)metyl)-4-(triflometyl)-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidín-2-ylamino)-4-metoxypheñyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((etyl(metyl)amino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,

hoặc muối dược dụng của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “ung thư” dùng để chỉ sự phát triển không bình thường của các tế bào, có xu hướng sinh sôi nảy nở theo cách không kiểm soát được và, trong một số trường hợp, gây di căn. Các dạng ung thư này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các khối u rắn, như các khối u của bàng quang, ruột, não, vú, nội mạc tử cung, tim, thận, phổi, mô bạch huyết (u bạch huyết), buồng trứng, tụy hoặc khác cơ quan nội tiết (tuyến giáp), tuyến tiền liệt, da (u melanin) hoặc khối u máu (như bệnh bạch cầu).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đột biến EGFR” dùng để chỉ đột biến của T790M (kháng hoặc gây ung thư), L858R (hoạt hóa), del E746-A750 (hoạt hóa) hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án thực hiện, hợp chất theo sáng chế ức chế một cách chọn lọc ở một đột biến hoạt hóa và ở một đột biến điểm. Theo một số phương án thực hiện, ít nhất một đột biến hoạt hóa là đột biến khuyết đoạn, del E746-A750. Theo một số phương án thực hiện, ít nhất một đột biến hoạt hóa là đột biến điểm L858R. Theo một số phương án thực hiện, ít nhất một đột biến kháng là đột biến điểm, T790M. Theo một số phương án thực hiện, ít nhất một đột biến của EGFR là L858R và/hoặc T790M.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “ức chế chọn lọc thể đột biến”, được sử dụng để so sánh với đột biến của EGFR dạng đại (WT), dùng để chỉ trạng thái mà sáng chế ức chế ít nhất một đột biến của EGFR (tức là ít nhất một đột biến khuyết đoạn, ít nhất một đột biến hoạt hóa, ít nhất một đột biến kháng, hoặc tổ hợp của ít nhất một đột biến khuyết đoạn và ít nhất một đột biến điểm) trong ít nhất một thử nghiệm theo sáng chế (ví dụ, thử nghiệm sinh hóa hoặc tế bào).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “ức chế một cách chọn lọc”, được sử dụng để so sánh với sự ức chế các kinaza khác, dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế ức chế kém ít nhất một nhóm kinaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tính chọn lọc EGFR

dạng đại” dùng để chỉ chất ức chế chọn lọc ít nhất một đột biến của EGFR, như được xác định và mô tả trên đây và trong bản mô tả này, ức chế EGFR ở giới hạn phát hiện trên của ít nhất một thử nghiệm như theo sáng chế (ví dụ, tế bào như được mô tả chi tiết trong bảng 1 và bảng 2). Theo một số phương án thực hiện, thuật ngữ “tính chọn lọc EGFR dạng đại” có nghĩa là sáng chế ức chế WT EGFR với IC50 là ít nhất 200-1000nM hoặc > 1000nM.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất ức chế” dùng để chỉ hợp chất ức chế một hoặc nhiều kinaza theo sáng chế. Ví dụ, thuật ngữ “chất ức chế thể đột biến EGFR” dùng để chỉ hợp chất mà ức chế thụ thể của thể đột biến EGFR thụ thể hoặc làm giảm hiệu quả tạo tín hiệu.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “dược dụng” dùng để chỉ nguyên liệu, như chất mang hoặc chất pha loãng, mà không làm mất hoạt tính sinh học hoặc các đặc tính của các hợp chất theo sáng chế. Các nguyên liệu này được cho cá thể dùng mà không gây ra các tác dụng sinh học không mong muốn hoặc tương tác theo cách có hại với thành phần bất kỳ trong số các thành phần của dược phẩm mà nó chứa trong đó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “muối dược dụng” dùng để chỉ hỗn hợp của hợp chất mà không gây ra sự kích thích đáng kể cho cơ thể mà nó được cho dùng và không làm mất hoạt tính sinh học và các đặc tính của các hợp chất theo sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “hỗn hợp dược chất” nghĩa là sản phẩm tạo ra từ việc trộn hoặc kết hợp của nhiều hơn một hoạt chất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “dược phẩm” dùng để chỉ hỗn hợp chứa hợp chất theo sáng chế với các thành phần hóa học khác, như chất mang, chất làm ổn định, chất pha loãng, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất làm đặc, và/hoặc các tá dược.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tiền dược chất” dùng để chỉ chất mà được chuyển hóa thành thuốc gốc *in vivo*. Tiền dược chất thường là hữu ích vì, trong một số trường hợp, chúng có thể dùng dễ dàng hơn so với thuốc gốc. Tiền dược chất là sinh khả dụng bằng cách dùng qua đường miệng trong khi thuốc gốc thì không. Tiền dược chất cải thiện khả năng hoà tan của dược phẩm so với thuốc gốc. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế là hợp chất theo sáng chế được dùng dưới dạng este mà sau đó được thủy phân trao đổi chất thành axit carboxylic, một thực thể hoạt động, một khi ở bên trong tế bào. Một ví dụ khác nữa về tiền dược chất là peptit gắn dược liên kết với nhóm axit ở nơi mà peptit được chuyển hoá để thu được gốc hoạt tính.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh lý do protein kinaza gây ra” hoặc “rối loạn, bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý do hoạt tính protein

kinaza không thích hợp gây ra” dùng để chỉ tình trạng bệnh lý bất kỳ do protein kinaza gây ra hoặc điều biến theo sáng chế. Các tình trạng bệnh lý như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh lý do thể đột biến EGFR gây ra” hoặc “rối loạn, bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý do hoạt tính EGFR không thích hợp gây ra” dùng để chỉ tình trạng bệnh lý bất kỳ do cơ chế kinaza của thể đột biến EGFR gây ra hoặc điều biến. Các tình trạng bệnh lý như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, NSCLC, ung thư não di căn và các ung thư rắn khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh lý do JAK3 gây ra” hoặc “rối loạn, bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý do hoạt tính JAK3 không thích hợp gây ra” dùng để chỉ tình trạng bệnh lý bất kỳ do cơ chế JAK3 kinaza gây ra hoặc điều biến. Các tình trạng bệnh lý như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến và sự đào thải cơ quan cấy ghép và một số ung thư rắn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị,” “đang điều trị” hoặc “việc điều trị” dùng để chỉ phương pháp làm thuyên giảm, làm dịu hoặc cải thiện các triệu chứng của bệnh lý lý hoặc tình trạng bệnh lý, ngăn ngừa các triệu chứng bổ sung, cải thiện hoặc ngăn ngừa các nguyên nhân cơ bản về mặt trao đổi chất của các triệu chứng, ức chế bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý, kìm hãm sự phát triển của bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý, làm giảm bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý, giúp đẩy lùi bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý, làm giảm tình trạng bệnh lý gây ra bởi bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý này, hoặc làm ngừng các triệu chứng của bệnh lý lý hoặc tình trạng bệnh lý về mặt phòng bệnh và/hoặc điều trị.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “solvat” dùng để chỉ phức hợp chứa hệ số tỷ lệ khác nhau được tạo thành bởi dung dịch hòa tan (theo sáng chế này, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng) và dung môi. Các dung môi như vậy nhằm mục đích sáng chế có thể không gây ảnh hưởng cho hoạt tính sinh học của dung dịch hòa tan. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về thích hợp các dung môi bao gồm nước, axeton, metanol, etanol và axit axetic. Tốt hơn, nếu dung môi được sử dụng là dung môi được dụng. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các dung môi được dụng thích hợp bao gồm nước, etanol và axit axetic.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đối tượng” hoặc “người bệnh” bao gồm động vật có vú và động vật không có vú. Ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, người, tinh tinh, khỉ không đuôi, gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn; thỏ, chó, mèo, chuột cống, chuột nhắt, chuột lang, và các loài động vật tương tự. Ví dụ về động vật không có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chim, cá và các loài động vật tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “việc dùng” hoặc “đang

dùng” hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ việc cung cấp hợp chất theo sáng chế và/hoặc tiền dược chất của chúng cho đối tượng cần điều trị.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất mang” dùng để chỉ hóa chất hoặc chất làm thuận tiện cho việc đưa hợp chất theo sáng chế vào các tế bào hoặc các mô.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “việc dùng đồng thời” hoặc “việc dùng kết hợp” hoặc các thuật ngữ tương tự như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là bao gồm việc dùng các tác nhân trị liệu được chọn cho một người bệnh, và được dự định bao gồm các phác đồ điều trị trong đó các chất này không nhất thiết được dùng bởi đường dùng thuốc giống nhau hoặc đồng thời.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “có thể chấp nhận được” đối với chế phẩm, dược phẩm hoặc thành phần, như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là không có tác động bất lợi dai dẳng đối với sức khỏe chung đối tượng được điều trị.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất pha loãng” dùng để chỉ hóa chất mà được sử dụng để pha loãng hợp chất theo sáng chế trước khi phân phối. Chất pha loãng cũng có thể được sử dụng để làm ổn định hợp chất theo sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị” dùng để chỉ một lượng đủ của hợp chất theo sáng chế được dùng mà sẽ làm giảm đến mức nhất định một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị. Kết quả có thể là làm giảm và/hoặc thuyên giảm các dấu hiệu, các triệu chứng, hoặc nguyên nhân của bệnh, hoặc các thay đổi mong muốn khác bất kỳ của hệ sinh học. Ví dụ, “lượng hữu hiệu” cho mục đích điều trị là lượng dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế cần để thu được mức giảm đáng kể về mặt lâm sàng của các triệu chứng của bệnh lý. Lượng “hữu hiệu” thích hợp trong trường hợp riêng biệt bất kỳ có thể được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật như nghiên cứu tăng liều. Chỉ bằng ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ, ví dụ, 0,01 mg/kg/ngày đến 100 mg/kg/ngày, hoặc từ 0,1 mg/kg/ngày đến 10 mg/kg/ngày.

Protein kinaza của người

Hợp chất theo sáng chế này được sàng lọc về nhóm kinaza (dạng đại và/hoặc đột biến của chúng) và ức chế hoạt tính của ít nhất một kinaza trên nhóm kinaza này. Ví dụ về các kinaza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kinaza EGFR và JAK3 (Xúc tác miền JH1), và các dạng đột biến của chúng. Như vậy, các hợp chất và dược phẩm theo sáng chế là hữu ích để điều trị bệnh lý hoặc các rối loạn trong đó các kinaza này góp phần vào nguyên nhân gây bệnh và/hoặc triệu chứng của bệnh lý hoặc rối loạn liên quan đến hoặc gây ra bởi các kinaza như vậy.

Nhiều bệnh lý liên quan đến các đáp ứng tế bào không bình thường khởi phát bởi các trường hợp do protein kinaza gây ra. Các bệnh lý này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh lý về xương, bệnh lý về trao đổi chất, bệnh lý về thần kinh và thoái hóa thần kinh, ung thư, bệnh tim mạch, bệnh hô hấp, bệnh dị ứng và bệnh hen, bệnh Alzheimer, và các bệnh lý liên quan đến hormon.

Quá trình phosphoryl hoá điều hòa nhiều quá trình tế bào khác nhau như quá trình tăng sinh, quá trình sinh trưởng, quá trình biệt hóa, quá trình trao đổi chất, quá trình chết theo chương trình, quá trình vận động, quá trình phiên mã, quá trình dịch mã và các quá trình tạo tín hiệu khác. Đã từng quan sát được hoạt tính PTK bất thường hoặc quá mức ở nhiều tình trạng bệnh lý như các rối loạn tăng sinh lành tính và ác tính, các bệnh lý gây ra bởi sự hoạt hóa không thích hợp của hệ miễn dịch và các bệnh lý gây ra bởi sự hoạt hóa không thích hợp của hệ thần kinh. Các bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự đào thải mô ghép, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh vồng mạc bệnh đái tháo đường, bệnh tân mạch vồng mạc do bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh vảy nến, bệnh khớp, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, sự xâm nhập dịch gỉ hoạt dịch ở bệnh khớp, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh nhược cơ năng, bệnh đái tháo đường, bệnh mạch máu liên quan đến bệnh đái tháo đường, bệnh vồng mạc do sinh non, bệnh u máu trẻ em, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư bàng quang và đầu và cổ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày và tụy, bệnh vảy nến, chứng xơ hóa, bệnh xơ vữa động mạch, chứng tái phát hẹp, các bệnh tự miễn, bệnh dị ứng, bệnh hô hấp, bệnh hen, bệnh đào thải mô ghép, bệnh viêm, chứng huyết khối, bệnh tăng sinh mạch máu vồng mạc, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm loét ruột kết mãn tính, bệnh lý về xương, bệnh đào thải mô ghép hoặc mô ghép tủy xương, bệnh luput, bệnh viêm tụy mạn tính, chứng suy mòn, sốc do nhiễm trùng huyết, các bệnh lý hoặc các rối loạn tăng sinh sợi và da biệt hóa, bệnh lý hệ thần kinh trung ương, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh lý liên quan đến tổn thương thần kinh và thoái hóa sợi trục, tiếp đó là tổn thương não hoặc dây cột sống, ung thư cấp tính hoặc mạn tính, bệnh lý về thị giác, bệnh nhiễm khuẩn virut, tim bệnh, bệnh phổi hoặc liên quan đến phổi hoặc bệnh thận hoặc liên quan đến thận và bệnh viêm phế quản.

Thụ thể của yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFR)

Thụ thể của yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFR; ErbB-1; HER1 ở người) là thụ thể của bề mặt tế bào cho các thành viên của họ yếu tố sinh trưởng biểu bì (họ EGF) của các phối tử protein ngoại bào. Thụ thể của yếu tố sinh trưởng biểu bì là thành viên của họ thụ thể erbB, họ phụ bao gồm bốn tyrosin kinaza thụ thể liên

quan: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) và Her 4 (ErbB-4). Các đột biến tác động đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của EGFR có thể dẫn đến ung thư.

EGFR tồn tại trên bề mặt tế bào và được hoạt hóa bằng cách gắn kết các phối tử đặc hiệu của nó, bao gồm yếu tố sinh trưởng biểu bì và yếu tố sinh trưởng chuyển đổi α (TGF α). Khi hoạt hóa bởi các phối tử của yếu tố sinh trưởng của nó, EGFR chuyển tiếp từ dạng monome bất hoạt thành homodime hoạt động. Ngoài việc tạo ra homodime sau khi gắn kết phối tử, EGFR có thể bắt cặp với thành viên khác của họ thụ thể ErbB, như ErbB2/Her2/neu, để tạo ra heterodime hoạt hóa. ErbB2 không có phối tử hoạt hóa trực tiếp đã biết, và có thể chủ yếu ở trạng thái hoạt hóa hoặc trở nên hoạt động khi hetero-dime hóa với các thành viên trong họ khác như EGFR.

Sự dimer hóa EGFR kích thích hoạt tính protein-tyrosin kinaza thực nội bào của nó. Do đó, sự tự phosphoryl hoá một vài gốc tyrosin (Y) trong miền đầu tận cacbon của EGFR xảy ra. Các gốc này bao gồm Y992, Y1045, Y1068, Y1148 và Y1173 ở miền bào chất. Sự tự phosphoryl hoá này gây ra sự hoạt hóa ngược dòng và tạo tín hiệu bởi một vài protein khác mà liên kết với tyrosin được phosphoryl hoá nhờ miền SH2 gắn kết của chính chúng. Các protein tạo tín hiệu ngược dòng này khơi mào một vài tầng truyền tín hiệu, chủ yếu là các quá trình MAPK, Akt và JNK, dẫn đến việc tổng hợp ADN và tăng sinh tế bào. Các protein như vậy điều biến các phenotyp như sự di chuyển, sự bám dính, và sự tăng sinh tế bào. Sự hoạt hóa thụ thể là quan trọng cho đáp ứng miễn dịch bẩm sinh ở da người. Miền kinaza của EGFR cũng có thể phosphoryl hóa chéo gốc tyrosin của thụ thể khác mà nó được kết tập với, và chính nó có thể được hoạt hóa theo cách này.

Các đột biến mà dẫn đến sự biểu hiện quá mức (đã biết là điều hòa thượng nguồn) hoặc hoạt tính quá mức EGFR đã từng liên quan đến một số ung thư, bao gồm ung thư phổi, ung thư hậu môn và sự đa dạng của u nguyên bào xốp. Các đột biến soma này liên quan đến EGFR dẫn đến sự hoạt hóa bất biến của nó, gây ra sự phân chia tế bào không thể kiểm soát được. Trong u nguyên bào xốp, thường quan sát được nhiều hoặc ít đột biến đặc hiệu của EGFR, được gọi là EGFRvIII. Sự đột biến, sự khuếch đại hoặc quá trình điều hòa sai của EGFR hoặc các thành viên của họ liên quan đến khoảng 30% tất cả các ung thư biểu mô.

Dạng ung thư phổi phổ biến nhất là carcinom phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) và trong nhóm phụ của các người bệnh này sự phát triển khối u phổi được gây ra bởi đột biến hoạt hóa ở thụ thể của yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFR). Đột biến hoạt hóa phổ biến nhất, chiếm 85-90% tất cả các đột biến EGFR, là sự khuyết đoạn trong khung trong exon 19 (DelE746-A750) và đột biến điểm L858R trong exon 21. Đột biến EGFR xảy ra ở 10-15% người bệnh bị NSCLC gốc da trắng và 30-35% người bệnh bị NSCLC gốc Đông Á. Các dấu hiệu lâm sàng có thể

liên quan đến đột biến EGFR là người không hút thuốc và thuộc sắc tộc Đông Á.

Đã biết rõ rằng đột biến hoạt hóa EGFR phổ biến nhất, L858R và del E746-A750 là nhạy với việc điều trị bằng gefitinib hoặc erlotinib, mà liên quan đến độc tố giới hạn liều lượng như tiêu chảy và phát ban/mụn trứng cá để đáp ứng sự ức chế của EGFR dạng đại ở lần lượt ruột và da. Tính kháng đạt được cuối cùng đối với việc điều trị bằng GEFITINIB hoặc erlotinib xảy ra chủ yếu là do đột biến của gốc gác cửa T790M, được phát hiện ở gần một nửa số người bệnh kháng về mặt lâm sàng, dẫn đến tạo ra đột biến kép, L858R / T790M hoặc del E746-A750 / T790M.

Di căn não phát triển ở khoảng 30% người bệnh bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC). Trong số các ngành mô học khác nhau về NSCLC, tần số tương đối của di căn não ở người bệnh bị ung thư tuyến và ung thư biểu mô tế bào lớn là cao hơn nhiều so với ở các người bệnh bị ung thư biểu mô tế bào vảy.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế hoạt tính kinaza của thể đột biến EGFR và có lợi ích trong việc điều trị các rối loạn liên quan đến hoạt tính của thể đột biến EGFR không thích hợp, đặc biệt là trong việc điều trị và ngăn ngừa tình trạng bệnh lý do thể đột biến EGFR gây ra. Các tình trạng bệnh lý như vậy bao gồm NSCLC, ung thư vú, ung thư não di căn và các ung thư rắn khác.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều hòa, và đặc biệt là ức chế, tăng truyền tín hiệu trong đó thể đột biến EGFR đóng vai trò. Phương pháp này thường bao gồm việc cho thụ thể phụ thuộc thể đột biến EGFR hoặc tế bào biểu hiện thụ thể phụ thuộc thể đột biến EGFR tiếp xúc với một lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, hydrat, solvat hữu dụng, N-oxit và/hoặc chế phẩm chứa chúng, để điều hòa hoặc ức chế một cách hiệu quả tăng truyền tín hiệu. Các phương pháp được sử dụng để điều hòa, và đặc biệt là ức chế, các quy trình ngược dòng hoặc các đáp ứng tế bào gây ra bởi sự hoạt hóa của tăng truyền tín hiệu phụ thuộc thể đột biến EGFR cụ thể. Các phương pháp này được thực hiện để điều hòa tăng truyền tín hiệu bất kỳ mà ở đó thể đột biến EGFR là chưa biết hoặc được phát hiện sau đó về vai trò. Các phương pháp được thực hiện trong phạm vi *in vitro* hoặc trong phạm vi *in vivo* là phương pháp điều trị hướng đến việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh lý, khác biệt ở chỗ, gây ra bởi hoặc liên quan đến sự hoạt hóa của tăng truyền tín hiệu phụ thuộc thể đột biến EGFR.

Janus kinaza 3 (JAK3)

Janus kinaza 3 (JAK3) là tyrosin kinaza thuộc họ kinaza Janus. Các thành viên khác của họ Janus bao gồm JAK1, JAK2 và TYK2. Chúng là tyrosin kinaza dịch bào tương mà có liên quan cụ thể đến thụ thể xytokin. Do các protein của thụ thể xytokin thiếu hoạt tính enzym, chúng phụ thuộc vào JAK để khơi mào tạo tín hiệu khi gắn kết các phối tử của chúng (ví dụ xytokin). Thụ thể xytokin có thể được chia thành năm nhóm nhỏ chính dựa vào các miền và motip hoạt hóa khác nhau của chúng. JAK3 cần cho việc tạo tín hiệu thụ thể typ I mà sử dụng chuỗi gamma

chung (γ c).

Trái với các biểu hiện tương đối phổ biến của JAK1, JAK2 và Tyk2, JAK3 được biểu hiện chủ yếu trong dòng máu như các tế bào NK, tế bào T và tế bào B và tế bào biểu mô ruột. JAK3 hoạt động chức năng trong truyền tín hiệu và tương tác với các thành viên của họ STAT (truyền tín hiệu và hoạt hóa phiên mã). JAK3 tham gia vào việc truyền tín hiệu nhờ thụ thể mà sử dụng các chuỗi gamma chung (γ c) của họ thụ thể xytokin typ I (ví dụ, IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R, và IL-21R). Các đột biến của JAK3 dẫn đến việc suy giảm miễn dịch kết hợp trầm trọng (SCID). Các con chuột mà không biểu hiện JAK3 có tế bào T và tế bào B không đáp ứng với nhiều xytokin.

Do JAK3 là cần thiết cho sự phát triển tế bào miễn dịch, JAK3 hướng đích có thể là một chiến lược hữu ích để tạo ra nhóm thuốc ức chế miễn dịch mới. Hơn nữa, không giống như các JAK khác, JAK3 được biểu hiện chủ yếu ở các tế bào tạo máu, do đó chất ức chế JAK3 đặc hiệu nên có tác dụng chính xác trên các tế bào miễn dịch và dị tật tính trạng tối thiểu. Việc chọn lọc chất ức chế JAK3 cũng sẽ có lợi hơn so với các thuốc ức chế miễn dịch sử dụng rộng rãi hiện nay, mà có đích phong phú và các tác dụng phụ khác nhau. Chất ức chế JAK3 có thể hữu ích trong việc điều trị các bệnh tự miễn dịch, đặc biệt là các bệnh lý trong đó thụ thể xytokin đặc biệt có vai trò trực tiếp đối với việc gây bệnh. Ví dụ, đã biết việc tạo tín hiệu thông qua thụ thể IL-15 là quan trọng trong sự phát triển của bệnh viêm khớp dạng thấp, và các thụ thể IL-4 và IL-9 đóng vai trò trong sự phát triển các đáp ứng dị ứng.

Tế bào giết tự nhiên, ngoài hạch, kiểu mũi (NK)/u lympho tế bào T (NKCL) là bệnh ác tính tiến triển với tiên lượng xấu trong đó, thông thường, chất truyền tín hiệu và hoạt hóa quá trình phiên mã 3 (STAT3) được hoạt hóa cơ định và gây ung thư. Đã chứng minh được rằng sự hoạt STAT3 chủ yếu là kết quả của quá trình phosphoryl hóa cấu Janus kinaza 3 (JAK3) cơ định trên tyrosin 980, như quan sát được ở ba trong số bốn dòng tế bào NKCL thử nghiệm và ở 20 trong số 23 mẫu khối u NKCL. Trong một trong số các dòng tế bào và trong 4 trong số 19 mẫu khối u nguyên phát NKCL này, sự hoạt hóa JAK3 cơ định liên quan đến sự đột biến thu được (A573V hoặc V722I) trong miền JAK3 pseudokinaza. Ngoài ra, đã thấy rằng việc hoạt hóa cơ định quá trình JAK3/STAT3 có vai trò quan trọng trong sự tăng trưởng và sống sót của tế bào NKCL và trong các kiểu hình xâm lấn. Thật vậy, sự tăng trưởng của tế bào NKCL được chậm lại in vitro bằng cách hướng đích JAK3 bằng các chất ức chế hóa học hoặc các ARN can thiệp nhỏ. Trong mô hình chuột ghép NKCL của người, sự phát triển của khối u đã giảm được đáng kể nhờ chất ức chế JAK3. Do đó, sự hoạt hóa cơ định JAK3, có thể là kết quả của đột biến hoạt hóa JAK3, là một đặc điểm thường xuyên của NKCL để nó có thể là đích điều trị.

kinaza

Các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế hoạt tính JAK3 kinase và hữu ích trong việc điều trị các rối loạn liên quan đến hoạt tính JAK3 không thích hợp, đặc biệt là trong việc điều trị và ngăn ngừa tình trạng bệnh lý gây ra bởi JAK3. Các tình trạng bệnh lý như vậy bao gồm bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến và sự đào thải cơ quan cấy ghép, u bạch huyết và một số ung thư rắn.

Dược phẩm, thành phần và việc dùng

Nhằm mục đích điều trị của hợp chất theo sáng chế, bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc các muối dược dụng, các solvat, N-oxit, tiền dược chất, hoặc các chất đồng phân của chúng, các hợp chất này được dùng với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị một mình hoặc dưới dạng một phần của dược phẩm. Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm, bao gồm ít nhất một hợp chất theo sáng chế, bao gồm ít nhất một hợp chất có công thức (I), các muối dược dụng và/hoặc các solvat của chúng, và một hoặc nhiều dược dụng chất mang, chất pha loãng, chất hỗ trợ hoặc các tá dược. Ngoài ra, các hợp chất này và dược phẩm được dùng riêng biệt hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Phương pháp dùng các hợp chất và dược phẩm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dùng qua tĩnh mạch, ngửi, dùng qua đường miệng, dùng qua trực tràng, dùng ngoài đường tiêu hóa, dùng trong tinh dịch, dùng dưới da, dùng trong cơ, dùng qua mũi, dùng qua biểu bì, dùng khu trú, dùng qua mắt, dùng qua khoang miệng, dùng qua khí quản, dùng qua phế quản, dùng dưới lưỡi hoặc dùng trong mắt. Hợp chất theo sáng chế được dùng theo dạng bào chế dược phẩm đã biết bao gồm viên nén, viên nang hoặc cốm ngọt để dùng qua đường miệng, thuốc đạn để dùng qua trực tràng, dung dịch vô trùng hoặc dịch huyền phù để dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc dùng trong cơ, nước thơm, gel, thuốc mỡ hoặc kem bôi để dùng khu trú, và các dạng bào chế tương tự.

Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị sẽ thay đổi tùy thuộc vào, trong số những cái khác, bệnh được chỉ định, mức nghiêm trọng của bệnh, độ tuổi và sức khỏe tương đối của đối tượng, mức hiệu nghiệm của hợp chất được dùng, kiểu dùng và việc điều trị mong muốn. Liều lượng cần thiết cũng sẽ thay đổi tùy thuộc vào kiểu dùng, tình trạng bệnh lý cụ thể cần được điều trị và hiệu quả mong muốn.

Dạng muối dược dụng bao gồm các muối dược dụng axit/anion hoặc bazơ/cation. Các muối axit/anion dược dụng bao gồm các muối axetat, benzenesulfonat, benzoat, bicacbonat, bitartrat, bromua, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, đihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, glyxeptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorxinat, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iodua, isethionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, pamoat, pantothenat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, salixilat, stearat, subaxetat, suxinat, sulfat, hydrosulfat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, và triethiodua. Các muối bazơ/cation dược dụng bao gồm các muối natri, kali, canxi, magie, dietanolamin,

N-metyl-D-glucamin, L-lysin, L-arginin, amoni, etanolamin, piperazin và trietanolamin.

Muối axit được dùng được tạo ra bằng cách cho dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (I) phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit bromhydric, clohydric, sulfuric, nitric, phosphoric, succinic, maleic, formic, axetic, propionic, fumaric, xitric, tartric, lactic, benzoic, salixylic, glutamic, aspartic, p-toluenulfonic, benzensulfonic, metansulfonic, etansulfonic, naphtalensulfonic như 2-naphtalensulfonic, hoặc hexanoic. Muối cộng axit được dùng của hợp chất có công thức (I) có thể bao gồm hoặc là, ví dụ, hydrobromua, hydroclorua, sulfat, nitrat, phosphat, suxinat, maleat, formarat, axetat, propionat, fumarat, xitrat, tartrat, lactat, benzoat, salixilat, glutamat, aspartat, p-toluensulfonat, benzensulfonat, metansulfonat, etansulfonat, naphtalensulfonat (ví dụ, 2-naphtalensulfonat) hoặc hexanoat.

Dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế lần lượt từ dạng muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ tương ứng. Ví dụ về hợp chất theo sáng chế ở dạng muối cộng axit có thể được chuyển hóa thành dạng bazơ tự do tương ứng bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp (ví dụ, dung dịch amoni hydroxit, natri hydroxit, và các dung dịch tương tự). Hợp chất theo sáng chế ở dạng muối cộng bazơ có thể được chuyển hóa thành axit tự do tương ứng bằng cách xử lý bằng axit thích hợp (ví dụ, axit clohydric, v.v.).

Dẫn xuất tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, chi tiết hơn có thể xem trong Saulnier et al, Bioorg. Med. Chem. Letters, 1994, 4, 1985; toàn bộ nội dung tài liệu này được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn).

Dẫn xuất bảo vệ của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phần mô tả chi tiết về các kỹ thuật có thể áp dụng cho việc tạo ra nhóm bảo vệ và việc loại bỏ chúng có thể tìm được trong T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," ấn bản lần thứ 3, John Wiley and Sons, Inc., 1999, toàn bộ nội dung tài liệu này được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng các chất đồng phân lập thể riêng biệt của chúng bằng cách cho hỗn hợp raxemic chứa hợp chất này phản ứng với chất dung giải quang hoạt để tạo ra một cặp hợp chất đồng phân không đối quang, tách các chất đồng phân không đối quang này và thu hồi các chất đồng phân quang đối ảnh tinh khiết. Sự dung giải chất đồng phân đối ảnh có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dẫn xuất đồng phân không đối quang cộng hóa trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc bằng cách sử dụng các phức hợp không phân ly (ví dụ, các muối tinh thể đồng phân không đối quang). Các chất đồng phân không đối quang có các đặc tính vật lý

riêng (ví dụ, điểm nóng chảy, điểm sôi, khả năng hoà tan, tính phản ứng, v.v.) và có thể được tách một cách dễ dàng bằng cách tận dụng tính không giống nhau này. Các chất đồng phân không đối quang có thể được tách bằng sắc ký, hoặc bằng kỹ thuật tách/dung giải dựa vào sự khác nhau về khả năng hoà tan. Chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang sau đó được thu hồi, cùng với chất tách, bằng phương tiện thực tế bất kỳ mà không gây ra raxemic hóa. Phần mô tả chi tiết hơn nữa về các kỹ thuật có thể áp dụng cho sự dung giải chất đồng phân lập thể của hợp chất từ hỗn hợp raxemic của chúng có thể tìm thấy trong Jean Jacques, Andre Collet and Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981, toàn bộ nội dung của tài liệu này được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Chất mang, chất pha loãng, chất hỗ trợ, hoặc tá dược được dụng thích hợp để sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm viên nén (viên nén bao) được làm từ, ví dụ, colidon hoặc sen lắc, gôm arabic, bột talc, titan đioxit hoặc đường, viên nang (gelatin), dung dịch (nước hoặc dung dịch nước etanol), sirô chứa hoạt chất, nhũ tương hoặc bột hít (chứa các sacarit khác nhau như lactoza hoặc glucoza, muối và hỗn hợp chứa các tá dược này với nhau) và khí dung (dung dịch hít chứa chất đẩy hoặc không chứa chất đẩy).

Các tá dược mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, nước, dung môi hữu cơ được dụng như parafin (ví dụ, phân cắt dầu mỡ), dầu thực vật (ví dụ, dầu lạc hoặc hạt vừng), rượu đơn chức hoặc đa chức (ví dụ, etanol hoặc glyxerol), chất mang như bột vô cơ tự nhiên (ví dụ, cao lanh, đất sét, bột talc, đá phấn), bột vô cơ tổng hợp (ví dụ, axit silixic phân tán cao và silicat), đường (ví dụ, đường mía, lactoza và glucoza), chất tạo nhũ tương (ví dụ, lignin, dịch lỏng sulphit đã sử dụng, metylxenluloza, tinh bột và polyvinylpyrrolidon) và chất bôi trơn (ví dụ, magie stearat, bột talc, axit stearic và natri lauryl sulphat).

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo nhiều phương pháp, một số phương pháp trong số các phương pháp này là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, các phương pháp được đề cập trong công bố đơn quốc tế số WO2011/060295 (được đưa vào vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn) có thể được sử dụng, với các cải biến thích hợp, để điều chế hợp chất theo sáng chế này. Các phương pháp được lấy làm ví dụ để điều chế hợp chất theo sáng chế theo sáng chế, bao gồm trong phần Ví dụ sau.

Theo một số phương án thực hiện, hợp chất có công thức (I) được điều chế bằng cách: (a) tùy ý chuyển hóa hợp chất theo sáng chế thành muối dược dụng; (b) tùy ý chuyển hóa dạng muối của hợp chất theo sáng chế thành dạng không phải là muối; (c) tùy ý chuyển hóa dạng không oxy hóa của hợp chất theo sáng chế thành N-oxit dược dụng; (d) tùy ý phân giải chất đồng phân riêng biệt của hợp chất theo sáng chế từ hỗn hợp của các chất đồng phân; (e) tùy ý chuyển hóa hợp chất không

được dẫn xuất theo sáng chế thành chất dẫn xuất tiền được được dụng; và (f) tùy ý chuyển hóa dẫn xuất tiền được chất của hợp chất theo sáng chế thành dạng không được dẫn xuất của nó.

Nội dung của toàn bộ các patent, đơn đã công bố và các tài liệu viện dẫn trong đó đều được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế này được minh họa thêm bằng các ví dụ sau minh họa cho quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không dự định và cũng không nên hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các thay đổi và các cải biến có thể được thực hiện mà không làm thay đổi phạm vi của sáng chế.

Cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và phổ phân tích phổ khối (MS) thu được đối với hợp chất được mô tả trong các ví dụ dưới đây và các hợp chất theo sáng chế là phù hợp với cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và phổ phân tích phổ khối (MS) của các hợp chất có công thức trong bản mô tả này.

Phương pháp sắc ký lỏng- phân tích phổ khối (LC-MS):

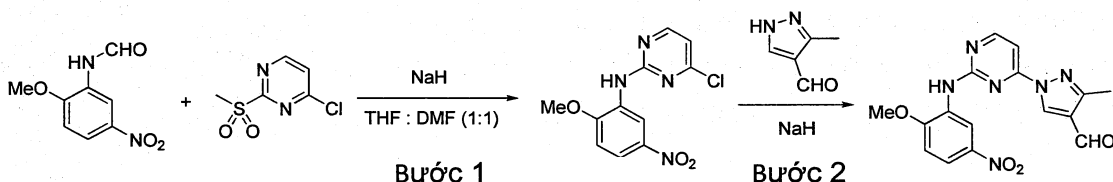
1. Các mẫu được chạy trên hệ Agilent Technologies 6120 MSD với cột pha đảo Zorbax Eclipse XDB-C18 (3,5 μ m) (4,6 x 50 mm) chạy ở nhiệt độ trong phòng với tốc độ dòng là 1,5mL/phút.
2. Pha động sử dụng dung môi A (nước/0,1% axit formic) và dung môi B (axetonitril/0,1% axit formic): 95 %/5% đến 0%/100% (A/B) trong 5 phút.
3. Phổ khối (m/z) được ghi lại bằng cách sử dụng phun điện ion hoá (ESI).
4. Dữ liệu ion hóa được làm tròn đến số nguyên gần nhất.

Phổ proton NMR:

Trừ khi có quy định khác, tất cả phổ ^1H NMR được chạy trên Varian dòng Mercury 300 MHz hoặc Bruker 500MHz. Tất cả các proton quan sát được báo cáo theo trường thấp phần triệu (ppm) từ tetrametylsilan bằng cách sử dụng các từ viết tắt thông thường để chỉ định các đỉnh chính: ví dụ, s (đơn), d (đôi), t (ba), q (bốn), m (nhiều) và br (rộng).

Hợp chất trung gian 1: 1-(2-(2-Metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Phương pháp A



Hợp chất trung gian 1

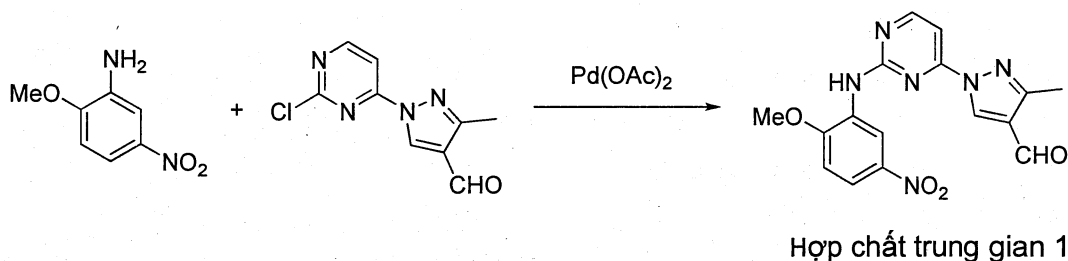
Bước 1:

Dung dịch chứa N-(2-metoxy-5-nitrophenyl)formamit (0,30 g, 1,53mmol) trong 4mL hỗn hợp THF và DMF (1:1) được bổ sung 122,4 mg NaH (60%, 3,06mmol) ở 0°C. N-Formamit được điều chế từ 2-metoxy-5-nitroanilin bằng axit formic bằng quy trình đã biết được mô tả trong đơn quốc tế số PCT 2006102642. Huyền phù đặc thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút và làm lạnh lại đến 0°C. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch 4-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimidin (0,35 g, 1,84mmol) trong 2mL hỗn hợp THF và DMF (1:1). 2-(Metylsulfonyl)pyrimidin được tổng hợp bằng cách sử dụng *m*CPBA hoặc Oxone® lần lượt bằng các phương pháp đã biết được mô tả trong đơn quốc tế số PCT 2007117465 và đơn quốc tế số PCT 2007023105. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Nước lạnh và 3mL nước NaOH 1N được bổ sung để tạo ra chất rắn. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng chân không để tạo ra 4-clo-N-(2-metoxy-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin ở dạng chất rắn màu vàng (0,40 g, hiệu suất 88%); MS (ESI) m/z 281 [M+H]⁺.

Bước 2:

Dung dịch chứa 3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (59,0 mg, 0,53mmol) trong 2mL DMF được bổ sung 28,6 mg NaH (60%, 0,72mmol) ở 0°C. Huyền phù đặc thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch chứa hợp chất trung gian nêu trên (0,10 g, 0,36mmol) trong DMF (1mL). Hỗn hợp này được làm nóng ở 60°C trong 30 phút và được làm nguội bằng MeOH. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước lạnh được bổ sung và phần kết tủa rắn được lọc để tạo ra hợp chất trung gian mong muốn 1 ở dạng chất rắn màu vàng (0,11 g, hiệu suất 87%); MS (ESI) m/z 355,2 [M+H]⁺.

Phương pháp B



1-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (130 mg, 0,59mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 2-metoxy-5-nitroanilin (88,6 mg, 0,53mmol), Pd(OAc)₂ (6,5mmol, 0,029mmol), (+)-2,2'-bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtalen (BINAP, 36,5 mg, 0,059mmol), K₂CO₃ (161,8 mg, 1,17mmol) trong 10mL 1,4-dioxan (được loại khí trong 20 phút trước khi sử dụng). 1-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-

metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt được điều chế bằng quy trình đã biết như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2013/109882 A1.

Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 5 giờ và sau đó được cô trong chân không. Nước lạnh được bổ sung và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng DCM (5mL) và được làm khô để tạo ra hợp chất trung gian mong muốn 1 ở dạng chất rắn màu vàng (0,13 g, hiệu suất 65%); MS (ESI) m/z 355,4 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 2: 3-metyl-1-(2-(3-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(3-nitrophenyl)formamit, hợp chất trung gian 2 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 325,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 3: 3-metyl-1-(2-(3-metyl-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(3-metyl-5-nitrophenyl)formamit, hợp chất trung gian 3 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 339,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 4: 3-isopropyl-1-(2-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit và 3-isopropyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 4 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 482. $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 5: 1-(2-(2-metoxi-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 2-metoxi-5-nitroanilin và 1-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 5 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 369,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 6: N-(2-metoxi-5-nitrophenyl)-4-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-amin

Bằng cách sử dụng 3-metyl-1H-pyrazol, hợp chất trung gian 6 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 327,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 7: 3-metyl-1-(5-metyl-2-(3-metyl-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 3-metyl-5-nitroanilin và 1-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 7 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 353,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 8: 1-(2-(2-metoxi-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 2-metoxi-5-nitroanilin và 1-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 8 được điều chế như được mô tả trong

phương pháp B; MS (ESI) m/z 355,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 9: 1-(2-(4-flo-3-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-3-nitroanilin và 1-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 9 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 343,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 10: 3-metyl-1-(2-(4-morpholino-3-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 9 (200 mg, 0,59mmol), DIPEA (0,20mL, 1,17mmol) trong DMAA (10mL) được bổ sung morpholin (0,076mL, 0,88mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 80°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột (0 đến 5% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất trung gian mong muốn dưới dạng chất rắn màu đỏ (220,2 mg, hiệu suất 92%); MS (ESI) m/z 410,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 11: 1-(2-(4-(4-axetyl piperazin-1-yl)-3-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 1-(piperazin-1-yl)etanon, hợp chất trung gian 11 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 451,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 12: 1-(2-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin và 1-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 12 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 373,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 13: 1-(2-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12, hợp chất trung gian 13 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 440,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 14: 1-(2-(4-((2-(đimetyl amino)etyl)(metyl amino)-2-metoxi-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12, hợp chất trung gian 14 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 455,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 15: 1-(2-(2-metoxi-4-(4-metyl piperazin-1-yl)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12, hợp chất trung gian 15 được điều chế

như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 453,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 16: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(piperidin-1-yl)phenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12, hợp chất trung gian 16 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 438,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 17: 1-(2-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin và 1-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 17 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 373,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 18: 1-(2-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17, hợp chất trung gian 18 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 440,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 19: 1-(2-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin và 1-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 19 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 387,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 20: 1-(2-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 19, hợp chất trung gian 20 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 454,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 21: 1-(2-(2-metoxi-4-(4-metyl piperazin-1-yl)-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 19, hợp chất trung gian 21 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 467,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 22: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(piperidin-1-yl)phenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 19, hợp chất trung gian 22 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 452,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 23: 1-(2-(4-((2-(đimetyl amino)etyl)(metyl)amino)-2-metoxi-5-

nitrophenylamino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 19, hợp chất trung gian 23 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 469,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 24: 1-(2-(2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenylamino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17, hợp chất trung gian 24 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 453,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 25: 1-(2-(4-fluoro-2-methoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-fluoro-2-methoxy-5-nitroanilin và 1-(2-clopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 25 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 359,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 26: 1-(2-(2-methoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 25, hợp chất trung gian 26 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 426,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 27: 1-(2-(4-(4-axetyl piperazin-1-yl)-2-methoxy-5-nitrophenylamino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17, hợp chất trung gian 27 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 481,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 28: 1-(2-(4-(đimethylamino)-2-methoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 25, hợp chất trung gian 28 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 384,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 29: 1-(2-(2-methoxy-5-nitro-4-(1,4-oxazepan-4-yl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17, hợp chất trung gian 29 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 454,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 30: 1-(2-(2-methoxy-4-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-5-nitrophenylamino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17, hợp chất trung gian 30 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z

467,2 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 31: 1-(2-(4-((2-(đimetyl-amino)etyl)(metyl)-amino)-2-metoxi-5-nitrophenyl-amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17, hợp chất trung gian 31 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) *m/z* 455,2 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 32: 1-(2-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl-amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-4-metyl-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin và 1-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-4-metyl-1H-pyrol-3-carbaldehyt, hợp chất trung gian 32 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) *m/z* 386,1 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 33: 1-(2-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl-amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-4-metyl-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32, hợp chất trung gian 33 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) *m/z* 455,2 [M+H]⁺.

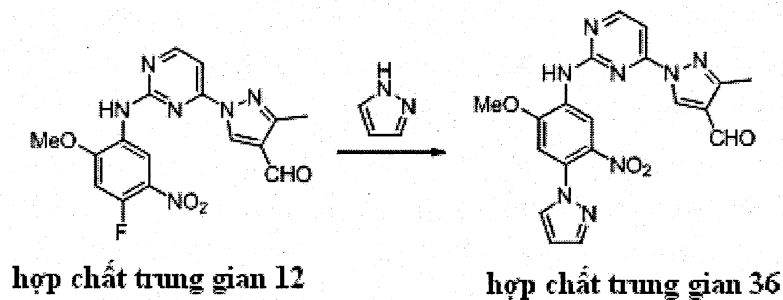
Hợp chất trung gian 34: 1-(5-clo-2-(4-flo-2-metoxi-5-nitrophenyl-amino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin và 1-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 34 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) *m/z* 407,1 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 35: 1-(5-clo-2-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl-amino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 34, hợp chất trung gian 35 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) *m/z* 474,1 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 36: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl-amino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 12 (350 mg, 0,94mmol), pyrazol (96,0 mg, 1,41mmol) trong DMAA (10mL) được bổ sung xesi cacbonat (612,5 mg, 1,88mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột (0 đến 5% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất trung gian 36 dưới dạng chất rắn màu đỏ (315,9 mg, hiệu suất 80%); MS (ESI) m/z 421,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 37: 1-(5-clo-2-(2-metoxy-4-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 34, hợp chất trung gian 37 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 487,2 $[M+H]^+$.

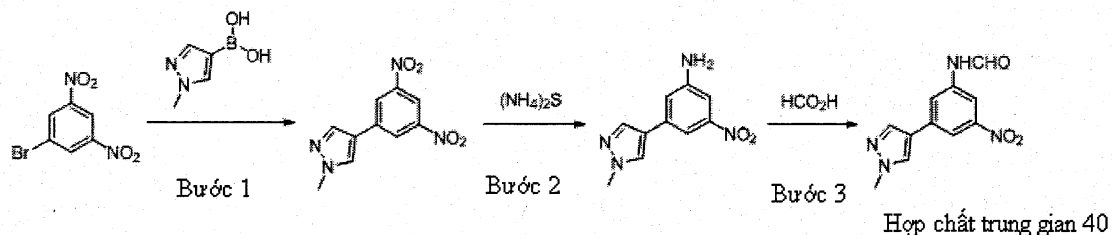
Hợp chất trung gian 38: 3-xyclopropyl-1-(2-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbalđehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin và 1-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt, hợp chất trung gian 38 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 399,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 39: 3-xyclopropyl-1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbalđehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38, hợp chất trung gian 39 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 466,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 40: N-(3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-nitrophenyl)formamit

**Bước 1:**

Dung dịch chứa 5-bromo-1,3-đinitrobenzen (0,25 g, 1,01mmol) trong 10mL đimetoxyetan được bổ sung axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-boronic (0,14 g, 1,11mmol), [1,1'-Bis(điphenylphosphin)feroxen] điclopaladi(II) (41 mg, 0,05mmol) và 1M Na₂CO₃ (2,5mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được cô trong chân không và sau đó được tinh chế bằng cột sắc ký (0-50% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 0,16 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng; MS (ESI) *m/z* 249,1 [M+H]⁺.

Bước 2:

Hỗn hợp chứa hợp chất đinitro nêu trên (0,16 g, 0,65mmol) trong etanol (3mL) được bổ sung amoni sulfua (0,5mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tiếp đó là bổ sung nước. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol và nước, sau đó được làm khô để tạo ra 0,13 g hợp chất amino; MS (ESI) *m/z* 219,1 [M+H]⁺.

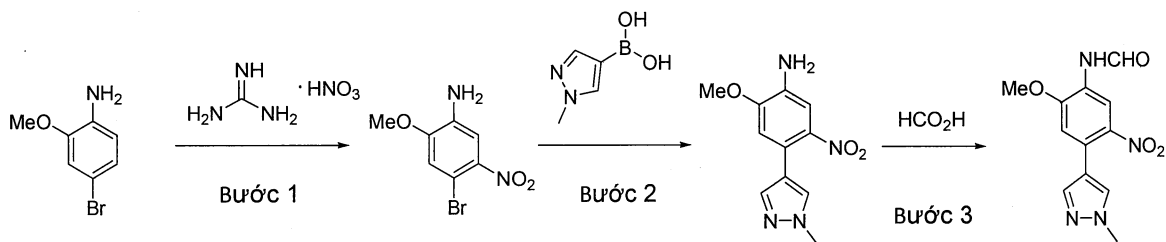
Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất amino (60 mg, 0,27mmol) trong axetonitril (10mL) được bổ sung axit formic (0,2mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được pha loãng bằng nước. Kết tủa rắn (40 mg) được lọc và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo; MS (ESI) *m/z* 247,1 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 41: 3-metyl-1-(2-(3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 40, hợp chất trung gian 41 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) *m/z* 405,1 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 42: N-(2-metoxi-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-nitrophenyl)formamit



Hợp chất trung gian 42

Bước 1:

Guanidín nitrat (1,22 g, 10,00mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp nguội chứa 4-bromo-2-metoxyanilin (2,02 g, 10,00mmol) trong axit sulfuric 85% (15,68mL, 250,00mmol). Hỗn hợp màu xanh da trời thu được được khuấy trong 45 phút ở 0oC và được rót từ từ lên hỗn hợp khuấy kỹ chứa 1N NaOH (40mL) và nước đá (120 g). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được cô trong chân không. Tinh chế bằng cột sắc ký (0-40% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 1,20 g 4-bromo-2-metoxi-5-nitrobenzenamin; MS (ESI) m/z 247,0 $[M+H]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilin (0,25 g, 1,01mmol) trong 10mL 1,4-dioxan được bổ sung axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-boronic (0,14 g, 1,11mmol), [1,1'-Bis(diphenylphosphin)feroxen] điclopaladi(II) (41 mg, 0,05mmol) và 1M Na_2CO_3 (2,5mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô trong chân không và sau đó được tinh chế bằng cột sắc ký (0-50% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này; MS (ESI) m/z 259,1 $[M+H]^+$.

Bước 3:

Dung dịch chứa hợp chất 4-pyrazolo amino (0,16 g, 0,65mmol) trong axetonitril (16mL) được bổ sung axit formic (0,7mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn thu được được pha loãng bằng nước. Kết tủa rắn (0,14 g) được lọc và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo; MS (ESI) m/z 277,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 43: 1-(2-(2-metoxi-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 42, hợp chất trung gian 43 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 435,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 44: N-(2-metoxi-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-

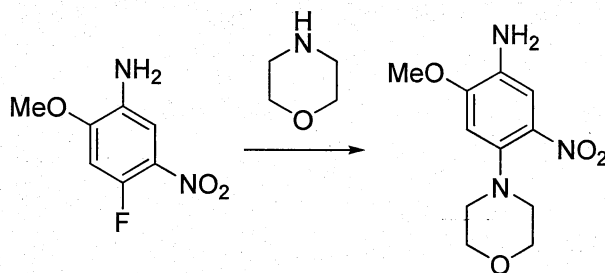
nitrophenyl)formamit

Bằng cách sử dụng axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-ylboronic, hợp chất trung gian 44 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 42; MS (ESI) m/z 292,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 45: 1-(2-(2-methoxy-4-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 44, hợp chất trung gian 45 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 450,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 46: 2-methoxy-4-morpholino-5-nitroanilin



Hợp chất trung gian 46

Bằng cách sử dụng 4-fluoro-2-methoxy-5-nitroanilin, hợp chất trung gian 46 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 254,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 47: 1-(5-fluoro-2-(2-methoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-4-methyl-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 1-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-4-methyl-1H-pyrol-3-carbaldehyt và hợp chất trung gian 46, hợp chất trung gian 47 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 457,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 48: 1-(5-fluoro-2-(2-methoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 1-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt và hợp chất trung gian 46, hợp chất trung gian 48 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 458,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 49: 1-(2-(4-flo-2-isopropoxy-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-isopropoxy-5-nitroanilin và 1-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 49 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 401,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 50: 1-(2-(2-isopropoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 49, hợp chất trung gian 50 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 468,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 51: 1-(2-(2-metoxi-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 44, hợp chất trung gian 51 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 450,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 52: 5-metoxi-2-nitrobiphenyl-4-amin

Bằng cách sử dụng axit benzen boronic và 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilin, hợp chất trung gian 52 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 42; MS (ESI) m/z 245,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 53: 1-(2-(5-metoxi-2-nitrobiphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 52, hợp chất trung gian 53 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 431,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 54: (1-(2-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanol

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 46 và (1-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanol, hợp chất trung gian 54 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 442,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 55: 3-tert-butyl-1-(2-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenylamino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin và 3-tert-butyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 55 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 429,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 56: 2',5-đimetoxy-2-nitrobiphenyl-4-amin

Bằng cách sử dụng 2-metoxyaxit phenylboronic và 4-bromo-2-metoxy-5-nitroanilin, hợp chất trung gian 56 được điều chế như được mô tả trong Hợp chất trung gian 42; MS (ESI) m/z 275,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 57: 1-(2-(2',5-đimetoxy-2-nitrobiphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 56, hợp chất trung gian 57 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 461,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 58: 4-(4,4-đifloperidin-1-yl)-2-metoxy-5-nitroanilin

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin và 4,4-đifloperidin, hợp chất trung gian 58 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 288,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 59: 1-(2-(4-(4,4-đifloperidin-1-yl)-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 58, hợp chất trung gian 59 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 474,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 60: 1-(2-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin và 1-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 60 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 387,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 61: 1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 60, hợp chất trung gian 61 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 454,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 62: 1-(2-(4-(đimetyl-amino)-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12, hợp chất trung gian 62 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 398,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 63: 1-(2-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin và 1-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 63 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 435,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 64: 1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 63, hợp chất trung gian 64 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 502,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 65: 1-(5-clo-2-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin và 1-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 65 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 393,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 66: 1-(5-clo-2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 65, hợp chất trung gian 66 được điều chế

như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 460,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 67: 1-(2-(4-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12 và 1-(2-floetyl)piperazin hydroclorua, hợp chất trung gian 67 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 485,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 68: 1-(2-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-p-tolyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin và 1-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-p-tolyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 68 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 449,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 69: 1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-p-tolyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 68, hợp chất trung gian 69 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 516,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 70: 1-(2-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin và 1-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 70 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 453,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 71: 3-(4-flophenyl)-1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 70, hợp chất trung gian 71 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 520,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 72: 3-tert-butyl-1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-

nitrophenylamino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 55, hợp chất trung gian 72 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 496,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 73: 1-(2-(4-(đimethylamino)-2-metoxi-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 63, hợp chất trung gian 73 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 460,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 74: 1-(2-(4-(azetidín-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 63, hợp chất trung gian 74 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 472,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 75: 2-clo-4-(3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin

Bằng cách sử dụng 2,4-điclopyrimidin và 4 3-phenyl-1H-pyrazol, hợp chất trung gian 75 được điều chế như được mô tả trong WO 2013/109882; MS (ESI) m/z 257,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 76: 2-metoxi-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-nitroanilin

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin, hợp chất trung gian 76 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 267,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 77: N-(2-metoxi-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-nitrophenyl)-4-(3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-amin

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 75 và hợp chất trung gian 76, sản phẩm trung gian 77 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 487,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 78: 3-tert-butyl-1-(2-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin và 3-tert-butyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 78 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 415,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 79: 3-tert-butyl-1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 78, hợp chất trung gian 79 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 482,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 80: 1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit và 3-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 80 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 508,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 81: 3-(2,5-đimetylphenyl)-1-(2-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin và 1-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-(2,5-đimetylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 81 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 447,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 82: 3-(2,5-đimetylphenyl)-1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 81, hợp chất trung gian 82 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 530,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 83: (1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)metanol

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 64 (0,2 g, 0,40mmol) trong THF (5mL) được

bổ sung 4,0mL DIBAL (dung dịch 1M trong toluen) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 50°C trong 16 giờ. Nước đá được bổ sung vào phản ứng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM, được làm khô trên NaSO₄. Hợp chất trung gian mong muốn được tinh chế bằng sắc ký cột (0-20% MeOH trong DCM) để tạo ra 0,16 g ở dạng chất rắn màu vàng; MS (ESI) *m/z* 474,2 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 84: 3-isopropyl-1-(2-(2-methoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(2-methoxy-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit và 3-isopropyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 84 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) *m/z* 468,2 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 85: 1-(2-(2-methoxy-4-((2-methoxyetyl)(metyl)amino)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 63, sản phẩm trung gian 85 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) *m/z* 504,2 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 86: 1-(2-(2-methoxy-4-(metyl(oxetan-3-yl)amino)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 63, hợp chất trung gian 86 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) *m/z* 502,2 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 87: 1-(2-(2-methoxy-5-nitro-4-(pyrrolidin-1-yl)phenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 63, hợp chất trung gian 87 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) *m/z* 486,2 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 88: 3-tert-butyl-1-(2-(2-methoxy-4-((2-methoxyetyl)(metyl)amino)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 78, hợp chất trung gian 88 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 484,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 89: 3-tert-butyl-1-(2-(2-methoxy-4-(methyl(oxetan-3-yl)amino)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 78, hợp chất trung gian 89 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 482,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 90: 3-tert-butyl-1-(2-(2-methoxy-5-nitro-4-(pyrrolidin-1-yl)phenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 78, hợp chất trung gian 90 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 466,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 91: 3-cyclopropyl-1-(2-(2-methoxy-4-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38, hợp chất trung gian 91 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 468,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 92: 3-cyclopropyl-1-(2-(2-methoxy-4-(methyl(oxetan-3-yl)amino)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38, hợp chất trung gian 92 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 466,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 93: 3-cyclopropyl-1-(2-(2-methoxy-5-nitro-4-(pyrrolidin-1-yl)phenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38, hợp chất trung gian 93 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 450,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 94: 3-isopropyl-1-(2-(2-metoxetyl)(metyl)amino)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(2-metoxetyl)(metyl)amino)-5-nitrophenyl)formamit và 3-isopropyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 94 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 470,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 95: 3-isopropyl-1-(2-(2-metoxetyl(metyl(oxetan-3-yl)amino)-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(2-metoxetyl(metyl(oxetan-3-yl)amino)-5-nitrophenyl)formamit và 3-isopropyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 95 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 468,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 96: 3-isopropyl-1-(2-(2-metoxetyl-5-nitro-4-(pyrrolidin-1-yl)phenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(2-metoxetyl-5-nitro-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)formamit và 3-isopropyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 96 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 452,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 97: 1-(2-(4-flo-2-metoxetyl-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxetyl-5-nitroanilin và 1-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 97 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 449,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 98: 1-(2-(2-metoxetyl-morpholino-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 97, hợp chất trung gian 98 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 516,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 99: 3-xyclopropyl-1-(2-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin và 1-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 99 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 413,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 100: 3-xyclopropyl-1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 99, hợp chất trung gian 100 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 480,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 101: 3-tert-butyl-1-(2-(4-(etyl(2-metoxyetyl)amino)-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 78, hợp chất trung gian 101 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 498,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 102: 3-(furan-3-yl)-1-(2-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit và 3-(furan-3-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 102 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 492,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 103: 1-(2-((2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit và 4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carbaldehyt, hợp chất trung gian 103 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 503,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 104: 1-(2-(4-(4-axetyl Piperazin-1-yl)-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38, hợp chất trung gian 104 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 507,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 105: 1-(5-flu-2-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-4-(furan-3-yl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit và 4-(furan-3-yl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt, hợp chất trung gian 105 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 509,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 106: 3-xyclopropyl-1-(2-(2-metoxi-4-(metyl(oxetan-3-yl)amino)-5-nitrophenylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 99, hợp chất trung gian 106 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 480,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 107: 1-(2-(4-(4-axetyl Piperazin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 63, hợp chất trung gian 107 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 543,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 108: 1-(2-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit và 3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt, hợp chất trung gian 108 được điều chế như được mô tả trong phương pháp A; MS (ESI) m/z 503,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 109: 1-(2-(4-(azetidin-1-yl)-2-metoxi-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38, hợp chất trung gian 109 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 436,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 110: 1-(2-(4-(azetidin-1-yl)-2-metoxy-5-nitrophenylamino)-5-flopyrimidin-4-yl)-4-metyl-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 1-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-4-metyl-1H-pyrol-3-carbaldehyt và 4-(azetidin-1-yl)-2-metoxy-5-nitrobenzenamin, hợp chất trung gian 110 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 427,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 111: 1-(2-(4-(đimetyl-amino)-2-metoxy-5-nitrophenylamino)-5-flopyrimidin-4-yl)-4-metyl-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng 1-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-4-metyl-1H-pyrol-3-carbaldehyt và 5-metoxy- N^1,N^1 -đimetyl-2-nitrobenzen-1,4-điamin, hợp chất trung gian 111 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 415,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 112: 1-(5-flo-2-(4-flo-2-metoxy-5-nitrophenylamino)pyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt

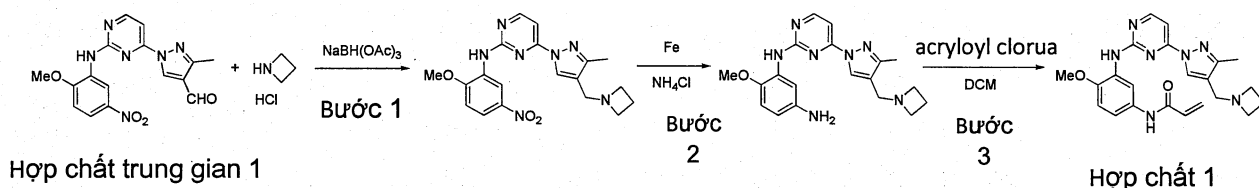
Bằng cách sử dụng 1-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt và 4-flo-2-metoxy-5-nitroanilin, hợp chất trung gian 112 được điều chế như được mô tả trong phương pháp B; MS (ESI) m/z 444,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 113: 1-(2-(4-((2-(đimetyl-amino)etyl)(metyl-amino)-2-metoxy-5-nitrophenylamino)-5-flopyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 112, hợp chất trung gian 113 được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 10; MS (ESI) m/z 523,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1

Hợp chất 1: N-(3-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit



Bước 1:

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 1 (35,0 mg, 0,10mmol), diisopropyletylamin (DIPEA, 50 μ L, 0,30mmol) trong đimetylaxetamid (DMAA, 2mL) được bổ sung 18,5 mg azetidín hydroclorua (0,20mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy trong 20 phút, 62,8 mg natri triaxetoxiborohyđrua ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 0,30mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký cột (MeOH 0 đến 10% trong DCM) để tạo ra 4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxi-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu đỏ (32,0 mg, hiệu suất 82%); MS (ESI) m/z 396,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2:

Dung dịch chứa hợp chất nitro nêu trên (56,0 mg, 0,14mmol) trong 3mL hỗn hợp chứa etanol và nước (5:1) được bổ sung 78,2 mg sắt (1,42mmol) và amoni clorua (38,0 mg, 0,71mmol). Hỗn hợp này được làm nóng đến 80°C trong 2 giờ. Dung dịch 2M chứa amoniac trong MeOH (2mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được lọc qua xelit. Phần lọc được cô. Phần cặn thu được được chiết bằng DCM, được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (0 đến 20% MeOH trong DCM với NH_3 0,1%) để tạo ra N-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxibenzen-1,3-điamin dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (38,0 mg, hiệu suất 69%); MS (ESI) m/z 366,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3:

Dung dịch chứa anilin (36,0 mg, 0,10mmol) và DIPEA (18,8 μ L, 0,11mmol) trong DCM (2mL) nêu trên được bổ sung dung dịch acryloyl clorua (8,01 μ L, 0,10mmol) trong DCM (0,2mL) ở -20°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột (MeOH 0 đến 10% trong DCM với NH_3 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. (26,9 mg, hiệu suất 65%); MS (ESI) m/z 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 2

Hợp chất 2: N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxiphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 1 và azetidín-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 3

Hợp chất 3: N-(3-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 2 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 390,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 4

Hợp chất 4: N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 2 và azetidín-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 406,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5

Hợp chất 5: N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-5-metylphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 3 và azetidín-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 420,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 6

Hợp chất 6: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 71 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 573,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 7

Hợp chất 7: N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((đimetylaminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 72 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 549,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 8

Hợp chất 8: N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 5 và azetidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 450,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 9

Hợp chất 9: N-(4-metoxy-3-(4-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 6, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 351,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 10

Hợp chất 10: N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-5-metylphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 7 và azetidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 434,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 11

Hợp chất 11: N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 8 và azetidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 436,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 12

Hợp chất 12: N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 10 và azetidin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 475,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 13

Hợp chất 13: N-(2-(4-axetypiperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 11 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 516,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 14

Hợp chất 14: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 13 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 505,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 15

Hợp chất 15: N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 13 và azetidín-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 521,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 16

Hợp chất 16: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-((2-(đimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-metoxýphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 14 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 520,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17

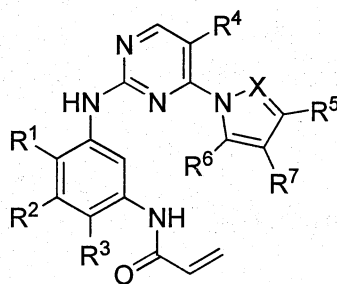
Hợp chất 17: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 15 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 518,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18

Hợp chất 18: N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(piperidin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 16 và azetidin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 503,3 $[M+H]^+$.



Ví dụ 19

Hợp chất 19: N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 18 và azetidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 521,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20

Hợp chất 20: N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-đihydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 18 và (3R,4S)-pyrolidin-3,4-điol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 551,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21

Hợp chất 21: N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 18 và (3S,4R)-4-metoxypyrolidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 565,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22

Hợp chất 22: N-(5-(4-(4-((đimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 18 và đimetylamin, hợp chất nêu ở

đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 493,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 23

Hợp chất 23: N-(4-metoxi-5-(5-metyl-4-(4-((metyl(1-metylazetidín-3-yl)amino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 18 và N,1-đimetylazetidín-3-amin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 548,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24

Hợp chất 24: N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và azetidín-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 535,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25

Hợp chất 25: N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và (3R,4S)-pyrolidín-3,4-điol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 565,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 26

Hợp chất 26: N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và (3S,4R)-4-metoxypyrolidín-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 579,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 27

Hợp chất 27: (R)-N-(5-(4-(4-((3-hydroxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và (R)-pyrolidín-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 549,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 28

Hợp chất 28: (S)-N-(5-(4-(4-((3-hydroxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-

pyrazol-1-yl)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và (S)-pyrolidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 549,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29

Hợp chất 29: N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 21 và azetidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 548,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 30

Hợp chất 30: N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-(piperidin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 22 và azetidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 31

Hợp chất 31: N-(2-((2-(đimethylamino)etyl)(metyl)amino)-5-(4-(4-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-4-methoxyphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và azetidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 550,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 32

Hợp chất 32: N-(5-(4-(4-(azetidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 18 và azetidin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 505,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33

Hợp chất 33: N-(4-methoxy-5-(5-metyl-4-(4-(morpholinometyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 24 và morpholin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 548,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 34

Hợp chất 34: N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và azetidin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 491,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 35

Hợp chất 35: (S)-N-(5-(4-(4-((3-(đimetylamin)pyrrolidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và (S)-N,N-đimetylpyrrolidin-3-amin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 548,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 36

Hợp chất 36: N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 24 và azetidin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 518,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 37

Hợp chất 37: N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 27 và azetidin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 546,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 38

Hợp chất 38: N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-(đimetylamin)-4-metoxi phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 28 và azetidin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 449,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 39

Hợp chất 39: (R)-N-(5-(4-(4-((3-(đimetylamin)pyrrolidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 26 và (R)-N,N-đimetylpyrrolidin-3-amin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 548,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 40

Hợp chất 40: N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(1,4-oxazepan-4-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 29 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 519,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 41

Hợp chất 41: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 30 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 532,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 42

Hợp chất 42: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-2-((2-(đimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-metoxi-phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 31 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 520,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 43

Hợp chất 43: N-(2-((2-(đimetylamino)etyl)(metyl)amino)-5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 31 và (3S,4R)-4-metoxypyrolidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 580,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 44

Hợp chất 44: N-(4-metoxi-5-(4-(4-((3-metoxiazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 13 và 3-metoxiazetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 535,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 45

Hợp chất 45: N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 13 và (3S,4R)-4-metoxypyrolidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 565,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 46

Hợp chất 46: N-(5-(4-(4-((đimetylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-

yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 13 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 493,3 $[M+H]^+$.

1H NMR: δ (DMSO- d_6), 2,13ppm (6H, s), 2,26ppm (3H, s), 2,83~2,86ppm (4H, t), 3,80~3,81ppm (4H, t), 3,90ppm (3H, s), 5,80ppm (1H, d), 6,34~6,39ppm (1H, d), 6,67~6,76ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,17ppm (1H, d), 8,09ppm (1H, s), 8,45ppm (1H, d), 8,91ppm (1H, s), 9,01ppm (1H, s), 9,12ppm (1H, s).

Ví dụ 47

Hợp chất 47: N-(5-(4-(4-((đimetylamin)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 15 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 506,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 48

Hợp chất 48: N-(5-(4-(3-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 33 và azetidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 534,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 49

Hợp chất 49: N-(5-(5-clo-4-(4-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và azetidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 555,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 50

Hợp chất 50: N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-clopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và azetidin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 539,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 51

Hợp chất 51: N-(5-(5-clo-4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và (3S,4R)-4-metoxypyrolidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 599,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 52

Hợp chất 52: N-(5-(5-clo-4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 và dimethylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 527,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 53

Hợp chất 53: N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 36 và azetidin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 539,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 54

Hợp chất 54: N-(5-(5-clo-4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 và (3R,4S)-pyrolidin-3,4-diol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 598,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 55

Hợp chất 55: N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 39 và azetidin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 531,3 $[M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), 0,90~0,95ppm (4H, m), 1,92~2,03ppm (3H, m), 2,84~2,85ppm (4H, m), 3,14ppm (4H, t), 3,53ppm (2H, s), 3,80~3,82ppm (4H, m), 3,89ppm (3H, s), 5,82ppm (1H, d), 6,39~6,44 (1H, d), 6,69~6,78ppm (1H, q), 6,93ppm (1H, s), 7,09ppm (1H, d), 8,09ppm (1H, s), 8,43ppm (1H, d), 8,85ppm (1H, s), 8,98ppm (1H, s), 9,14ppm (1H, s).

Ví dụ 56

Hợp chất 56: N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 39 và (3S,4R)-4-metoxypyrolidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 591,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 57

Hợp chất 57: N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-

pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 41 và azetidín-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 486,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 58

Hợp chất 58: N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 43 và azetidín-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 516,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 59

Hợp chất 59: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-4-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 45 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 515,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 60

Hợp chất 60: N-(5-(4-(3-(azetidín-1-ylmetyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 47 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 522,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 61

Hợp chất 61: N-(5-(5-flo-4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 48 và (3S,4R)-4-metoxypyrolidin-3-ol hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 583,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 62

Hợp chất 62: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 48 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 523,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 63

Hợp chất 63: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-

methylpyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 50 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 64

Hợp chất 64: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahyđropyridín-4-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 51 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 515,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 65

Hợp chất 65: N-(4-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-5-metoxýbiphenyl-2-yl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 53 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 496,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 66

Hợp chất 66: N-(5-(4-(4-(hydroxymetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 54, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 466,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67

Hợp chất 67: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 72 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 561,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 68

Hợp chất 68: N-(4-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2',5-dimetoxýbiphenyl-2-yl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 57 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 526,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 69

Hợp chất 69: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-(4,4-điflopiperidin-1-yl)-4-metoxýphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 59 và azetidín hydroclorua, hợp

chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 539,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 70

Hợp chất 70: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3,5-đimetyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 61 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 519,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 71

Hợp chất 71: N-(2-(đimetylamin)-5-(4-(4-((đimetylamin)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxýphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 62 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 451,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 72

Hợp chất 72: N-(5-(4-(4-((3-floazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 13 và 3-floazetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 523,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 73

Hợp chất 73: N-(5-(4-(4-((đimetylamin)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 64 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 555,3 $[M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), 2,21ppm (6H, s), 2,85~2,86ppm (4H, t), 3,46ppm (2H, s), 3,81~3,83ppm (4H, t), 3,91ppm (3H, s), 5,82~6,43ppm (2H, dd), 6,72~6,76ppm (1H, dd), 6,96ppm (1H, s), 7,34~7,35 (1H, d), 7,41~7,43ppm (1H, t), 7,47~7,50ppm (2H, t), 8,04~8,05ppm (2H, d), 8,18ppm (1H, s), 8,53~8,54ppm (1H, d), 9,07ppm (1H, s), 9,15ppm (2H, s).

Ví dụ 74

Hợp chất 74: N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((đimetylamin)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 39 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 519,3 $[M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92-0,95 (m, 4H), 2,00-2,06 (m,

1H), 2,19 (br s, 4H), 3,18 (br s, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,82 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 3,91 (s, 3H), 5,80 (dd, J = 1,5 Hz, 10 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 2,0 Hz, 17 Hz, 1H), 6,45-6,68 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,05 (br d, J = 7,0 Hz, 1H)

Ví dụ 75

Hợp chất 75: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 507,3 $[M+H]^+$.

1H NMR: δ (DMSO- d_6), 2,12ppm (6H, s), 2,26ppm (3H, s), 2,82~2,84ppm (4H, t), 3,79~3,81ppm (4H, t), 3,90ppm (3H, s), 5,79ppm (1H, d), 6,31~6,36ppm (1H, d), 6,66~6,75ppm (1H, q), 6,93 (1H, s), 7,96ppm (1H, d), 8,37ppm (1H, s), 8,83ppm (1H, d), 8,89ppm (1H, s), 9,11ppm (1H, s)

Ví dụ 76

Hợp chất 76: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 519,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 77

Hợp chất 77: N-(5-(5-clo-4-(4-((đimetylaminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 66 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 513,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 78

Hợp chất 78: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 64 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 567,3 $[M+H]^+$.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,01-1,96 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,21-3,18 (m, 4H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,85 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 17 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,08 (b rs, 1H).

Ví dụ 79

Hợp chất 79: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-

yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)-4-metoxyphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 67 và dimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 538,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80

Hợp chất 80: N-(5-(4-(4-((dimetylaminometyl)-3-p-tolyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 69 và dimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 569,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 81

Hợp chất 81: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 71 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 585,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 82

Hợp chất 82: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-p-tolyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 69 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 581,3 $[M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), 1,08~1,23ppm (4H, m), 1,96ppm (2H, t), 2,37ppm (4H, s), 2,85~2,86ppm (5H, m), 3,18ppm (4H, t), 3,57ppm (3H, s), 3,81~3,83ppm (5H, m), 3,91ppm (3H, s), 5,86ppm (1H, d), 6,45~6,50ppm (1H, d), 6,72~6,81ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,28~7,32ppm (3H, m), 7,90ppm (2H, d), 8,19ppm (1H, s), 8,52ppm (1H, d), 9,07ppm (2H, d), 9,17ppm (1H, s).

Ví dụ 83

Hợp chất 83: N-(2-(dimetylaminometyl)-5-(4-(4-((dimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 73 và dimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 513,3 $[M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), 2,21ppm (6H, s), 2,66ppm (6H, s), 3,46ppm (2H, s), 3,91ppm (3H, s), 5,77~5,81ppm (1H, dd), 6,37~6,43ppm (1H, d), 6,75~6,84ppm (1H, q), 6,91 (1H, s), 7,33ppm (1H, d), 7,40~7,51ppm (3H, m), 8,04ppm (2H, d), 8,16ppm (1H, s), 8,52ppm (1H, d), 8,98ppm (1H, br), 9,11ppm (1H, s), 9,28ppm (1H, s).

Ví dụ 84

Hợp chất 84: N-(2-(azetidín-1-yl)-5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxypheñyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 74 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 525,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 85

Hợp chất 85: N-(4-metoxý-2-(4-metylpipeazin-1-yl)-5-(4-(3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 77, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 511,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 86

Hợp chất 86: N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((đimetylaminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 79 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 535,3 $[M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), 1,39ppm (9H, s), 2,15ppm (6H, s), 2,83~2,85ppm (4H, t), 3,40ppm (2H, s), 3,81ppm (4H, t), 3,90ppm (3H, s), 5,86ppm (1H, d), 6,35~6,41ppm (1H, d), 6,68~6,77ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,18ppm (1H, d), 8,09ppm (1H, s), 8,46ppm (1H, d), 8,88ppm (1H, s), 9,01ppm (1H, s), 9,12ppm (1H, s)

Ví dụ 87

Hợp chất 87: N-(2-(azetidín-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxypheñyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 74 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 537,3 $[M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), 1,05~1,30ppm (4H, m), 1,97ppm (2H, t), 2,20~2,27ppm (3H, m), 3,15ppm (4H, t), 3,57ppm (2H, s), 3,83~3,86ppm (10H, m), 5,77ppm (1H, d), 6,24ppm (1H, s), 6,33~6,38 (1H, d), 6,51~6,60ppm (1H, q), 7,22ppm (1H, d), 7,42~7,52ppm (3H, m), 7,93~8,00ppm (3H, m), 8,18ppm (1H, s), 8,46ppm (1H, d), 8,73ppm (1H, s), 9,32ppm (1H, s).

Ví dụ 88

Hợp chất 88: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 80 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 561,2 $[M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), 2,22ppm (6H, s), 2,84ppm (4H, t), 3,51ppm (2H,

s), 3,81ppm (4H, t), 3,91ppm (3H, s), 5,82~5,86ppm (1H, dd), 6,39~6,45ppm (1H, d), 6,70~6,79ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,19ppm (1H, t), 7,27ppm (1H, d), 7,62ppm (1H, d), 7,78ppm (1H, d), 8,18ppm (1H, s), 8,53ppm (1H, d), 9,06ppm (1H, s), 9,15ppm (2H, s).

Ví dụ 89

Hợp chất 89: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-(2,5-đimetylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 82 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 583,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 90

Hợp chất 90: N-(4-metoxi-2-morpholino-5-(4-(3-phenyl-4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 64 và pyrrolidin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 581,3 $[M+H]^+$.

1H NMR: δ (DMSO- d_6), 1,65~1,75ppm (4H, m), 2,85ppm (4H, s), 3,66ppm (2H, s), 3,81ppm (4H, t), 3,91ppm (3H, s), 5,79~5,83ppm (1H, d), 6,35~6,40ppm (1H, d), 6,69~6,78ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,34ppm (1H, d), 7,42~7,52ppm (3H, m), 8,04ppm (2H, d), 8,19ppm (1H, s), 8,53ppm (1H, d), 9,04ppm (1H, s), 9,12ppm (2H, d)

Ví dụ 91

Hợp chất 91: N-(5-(4-(4-(hydroxymetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 83, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 528,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 92

Hợp chất 92: N-(5-(4-(4-((etyl(metyl)aminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 64 và N-etylmetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 569,3 $[M+H]^+$.

1H NMR: δ (DMSO- d_6), 1,04ppm (3H, t), 2,17ppm (6H, s), 2,84~2,86ppm (4H, t), 3,53ppm (2H, s), 3,81~3,82ppm (4H, t), 3,91ppm (3H, s), 5,81ppm (1H, d), 6,36~6,42ppm (1H, d), 6,69~6,78ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,34ppm (1H, d), 7,36~7,51ppm (3H, m), 8,07ppm (2H, d), 8,19ppm (1H, s), 8,54ppm (1H, d), 9,06ppm (1H, s), 9,14ppm (2H, d).

Ví dụ 93

Hợp chất 93: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-

yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 84 và dimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 521,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 94

Hợp chất 94: N-(5-(4-(4-((dimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 85 và dimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 557,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 95

Hợp chất 95: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 85 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 569,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 96

Hợp chất 96: N-(5-(4-(4-((dimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 86 và dimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 555,3 $[M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), 2,22ppm (6H, s), 3,47ppm (2H, s), 3,87ppm (3H, s), 4,42~4,49ppm (3H, m), 4,61~4,65ppm (2H, t), 5,83ppm (1H, d), 6,40~6,46ppm (1H, dd), 6,73ppm (1H, s), 6,78~6,87ppm (1H, q), 7,35ppm (1H, d), 7,40~7,52ppm (3H, m), 8,05ppm (2H, d), 8,18ppm (1H, s), 8,54ppm (1H, d), 9,12ppm (2H, d), 9,30ppm (1H, s).

Ví dụ 97

Hợp chất 97: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 86 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 567,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 98

Hợp chất 98: N-(5-(4-(4-((dimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 87 và dimetylamin, hợp chất nêu ở

đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 539,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 99

Hợp chất 99: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 87 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 551,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 100

Hợp chất 100: N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((đimetylaminó)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-((2-metoxýetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 88 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 537,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 101

Hợp chất 101: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-((2-metoxýetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 88 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 549,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 102

Hợp chất 102: N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((đimetylaminó)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 89 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 535,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 103

Hợp chất 103: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 89 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 547,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 104

Hợp chất 104: N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((đimetylaminó)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 90 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 519,3

$[M+H]^+$.

Ví dụ 105

Hợp chất 105: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 90 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 531,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 106

Hợp chất 106: N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((đimetylaminó)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-((2-metoxýetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 91 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 521,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 107

Hợp chất 107: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-((2-metoxýetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 91 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 108

Hợp chất 108: N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((đimetylaminó)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 92 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 519,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 109

Hợp chất 109: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 92 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 531,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 110

Hợp chất 110: N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((đimetylaminó)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 93 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 503,3

$[M+H]^+$.

Ví dụ 111

Hợp chất 111: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 93 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 515,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 112

Hợp chất 112: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-((2-metoxýetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 94 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 523,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 113

Hợp chất 113: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-((2-metoxýetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 94 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 535,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 114

Hợp chất 114: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 95 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 521,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 115

Hợp chất 115: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 95 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 116

Hợp chất 116: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 96 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 505,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 117

Hợp chất 117: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 96 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 517,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 118

Hợp chất 118: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 80 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 573,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 119

Hợp chất 119: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 84 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 120

Hợp chất 120: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 98 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 569,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 121

Hợp chất 121: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 98 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 581,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 122

Hợp chất 122: N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((đimetylaminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 100 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89-0,96 (m, 4H), 2,05-2,09 (m, 1H), 2,30 (br s, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,85-2,87 (m, 4H), 3,18 (br s, 4H), 3,82 (t, J = 4,5

Hz, 4H), 3,90 (s, 3H), 5,79 (dd, $J = 1,5, 10,0$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 1,5, 17$ Hz, 1H), 6,64-6,69 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

Ví dụ 123

Hợp chất 123: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 100 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 545,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 124

Hợp chất 124: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 4 và đimetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 535,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 125

Hợp chất 125: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 4 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 547,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 126

Hợp chất 126: N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((đimetylaminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-(etyl(2-metoxietyl)amino)-4-metoxiophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 101 và đimetylamin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 551,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 127

Hợp chất 127: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-(furan-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 102 và đimetylamin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 545,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 128

Hợp chất 128: N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 103 và đimetylamin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 556,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 129

Hợp chất 129: N-(2-(4-axetypiperazin-1-yl)-5-(4-(3-xyclopropyl-4-((đimetylaminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 104 và đimetylamin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 560,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 130

Hợp chất 130: N-(5-(4-(3-(azetidín-1-ylmetyl)-4-(furan-3-yl)-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 105 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 574,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 131

Hợp chất 131: N-(5-(4-(3-((đimetylaminometyl)-4-(furan-3-yl)-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 105 và đimetylamin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 562,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 132

Hợp chất 132: N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((đimetylaminometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 106 và đimetylamin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6), 0,88~0,93ppm (5H, m), 2,05~2,06ppm (2H, m), 2,15ppm (6H, s), 2,44ppm (6H, s), 3,43ppm (2H, s), 3,84ppm (3H, t), 4,37~4,46(3H, m), 4,59~4,63(2H, m), 5,80ppm (1H, d), 6,33~6,39ppm (1H, dd), 6,68ppm (1H, s), 6,69~6,83ppm (1H, q), 7,94ppm (1H, s), 8,34ppm (1H, s), 8,79ppm (1H, s), 8,94ppm (1H, s), 9,25ppm (1H, s)

Ví dụ 134

Hợp chất 134: N-(2-(4-axetypiperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 107 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 608,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 135

Hợp chất 135: N-(2-(4-axetypiperazin-1-yl)-5-(4-(4-

((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 107 và dimethylamin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 596,3 $[M+H]^+$.

1H NMR: δ (DMSO- d_6), 2,06ppm (3H, s), 2,22ppm (6H, s), 2,81~2,85ppm (5H, m), 3,47ppm (2H, s), 3,67ppm (4H, t), 3,90ppm (3H, s), 5,82~5,85ppm (1H, dd), 6,40~6,45ppm (1H, d), 6,72~6,84ppm (1H, q), 6,97 (1H, s), 7,35ppm (1H, d), 7,42~7,52ppm (4H, m), 8,05ppm (1H, d), 8,18ppm (1H, s), 8,54ppm (1H, d), 9,13~9,18ppm (3H, m).

Ví dụ 136

Hợp chất 136: N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 108 và dimethylamin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 556,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 137

Hợp chất 137: N-(2-(4-axetyl Piperazin-1-yl)-5-(4-(3-xyclopropyl-4-((etyl(metyl)amino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 104 và N-metyletanamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 574,3 $[M+H]^+$.

1H NMR: δ (DMSO- d_6), 0,91~0,95ppm (5H, m), 1,04ppm (3H, t), 2,05ppm (6H, s), 2,17ppm (3H, s), 2,80~2,84ppm (5H, m), 3,55~3,57ppm (2H, m), 3,66ppm (4H, t), 3,88ppm (3H, s), 5,80ppm (1H, d), 6,33~6,39ppm (1H, dd), 6,69~6,78ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,11ppm (1H, d), 8,09ppm (1H, s), 8,44ppm (1H, d), 8,91ppm (1H, s), 9,05ppm (1H, s), 9,14ppm (1H, s)

Ví dụ 138

Hợp chất 138: N-(2-(4-axetyl Piperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 106 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 572,3 $[M+H]^+$.

1H NMR: δ (DMSO- d_6), 0,81~0,95ppm (5H, m), 1,93ppm (3H, t), 2,06ppm (3H, s), 2,80~2,84ppm (5H, m), 3,11ppm (4H, t), 3,51ppm (3H, s), 3,61~3,72ppm (6H, m), 3,82~3,92ppm (5H, m), 5,84ppm (1H, d), 6,41~6,46ppm (1H, d), 6,72~6,81ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,10ppm (1H, d), 8,09ppm (1H, s), 8,43ppm (1H, d), 8,86ppm (1H, s), 9,05ppm (1H, s), 9,16ppm (1H, s)

Ví dụ 139

Hợp chất 139: N-(2-(azetidín-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxypheñyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 109 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 501,3 $[M+H]^+$.

1H NMR: δ (DMSO- d_6), 0,88~0,93ppm (5H, m), 1,92~1,99ppm (3H, m), 2,21ppm (3H, t), 3,11ppm (4H, t), 3,48ppm (2H, s), 3,80~3,88ppm (9H, m), 5,73ppm (1H, d), 6,22ppm (1H, s), 6,29~6,34ppm (1H, d), 6,49~6,52ppm (1H, q), 6,99 (1H, d), 7,90ppm (1H, s), 8,06ppm (1H, s), 8,36ppm (1H, d), 8,48ppm (1H, s), 9,29ppm (1H, s)

Ví dụ 140

Hợp chất 140: N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((etyl(metyl)amino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 39 và N-etylmetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

1H NMR: δ (DMSO- d_6), 0,91~0,94ppm (4H, m), 1,03ppm (3H, t), 2,07~2,14ppm (4H, m), 2,83~2,85ppm (4H, t), 3,50ppm (2H, s), 3,79~3,81ppm (4H, t), 3,89ppm (3H, s), 5,76~5,82ppm (1H, dd), 6,32~6,38ppm (1H, dd), 6,67~6,76ppm (1H, q), 6,93 (1H, s), 7,11ppm (1H, d), 8,08ppm (1H, s), 8,43ppm (1H, d), 8,88ppm (1H, s), 8,99ppm (1H, s), 9,12ppm (1H, s).

Ví dụ 141

Hợp chất 141: N-(2-(azetidín-1-yl)-5-(4-(3-(azetidín-1-ylmetyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxypheñyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 110 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 492,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 142

Hợp chất 142: N-(5-(4-(3-(azetidín-1-ylmetyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-2-(đimetylamin)-4-metoxypheñyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 111 và azetidín hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 480,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 143

Hợp chất 143: N-(2-(đimetylamin)-5-(4-(3-((đimetylamin)metyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxypheñyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 111 và đimetylamin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI)

m/z 468,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 144

Hợp chất 144: N-(2-((2-(đimetylamin)etyl)(metyl)amino)-5-(4-(3-((đimetylamin)metyl)-4-(triflometyl)-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxypheyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 113 và đimetylamin hydroclorua, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 578,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 145

Hợp chất 145: N-(5-(4-(4-((etyl(metyl)amino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 13 và N-etylmetylamin, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 507,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ đối chứng 1

Hợp chất 146: 4-(3-((đimetylamin)metyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-N-(3,5-đimetylphenyl)pyrimidin-2-amin

Hợp chất 146 được điều chế như được mô tả trong US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 356,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ đối chứng 2

Hợp chất 147: 1-((1-(2-(3,5-đimetylphenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)azetidín-3-ol

Hợp chất 147 được điều chế như được mô tả trong US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 365,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ đối chứng 3

Hợp chất 148: (R)-1-((1-(2-(3,5-đimetyl-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)phenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)pyrolidin-3-ol

Hợp chất 148 được điều chế như được mô tả trong US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 492,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ đối chứng 4

Hợp chất 149: 1-((1-(2-(4-(2-hydroxyetoxy)-3,5-đimetylphenylamino)pyrimidin-4-yl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)azetidín-3-ol

Hợp chất 149 được điều chế như được mô tả trong US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 425,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ đối chứng 5

Hợp chất 150: 1-((4-metyl-1-(2-(2-metylbiphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrol-3-yl)metyl)azetidín-3-ol

Hợp chất 150 được điều chế như được mô tả trong US 8626132 B2; MS

(ESI) m/z 426,3 [M+H]⁺.

Ví dụ đối chứng 6

Hợp chất 151: 1-((3-xyclopropyl-1-(2-(4-(2-hydroxyetoxy)-3,5-dimethylphenylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)azetidín-3-ol

Hợp chất 151 được điều chế như được mô tả trong US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 451,5 [M+H]⁺.

Ví dụ đối chứng 7

Hợp chất 152: 4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 64, hợp chất 152 được điều chế như được mô tả trong phần điều chế của Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 531,2 [M+H]⁺.

Ví dụ đối chứng 8

Hợp chất 153: N1-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxy-4-morpholinobenzen-1,3-diamin

Bằng cách sử dụng hợp chất 152, hợp chất 153 được điều chế như được mô tả trong phần điều chế của Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 501,4 [M+H]⁺.

Ví dụ đối chứng 9

Hợp chất 154: N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)but-3-enamit

Bằng cách sử dụng hợp chất 153, hợp chất 154 được điều chế như được mô tả trong phần điều chế của Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 569,3 [M+H]⁺.

Ví dụ đối chứng 10

Hợp chất 155: (E)-N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)pent-2-enamit

Bằng cách sử dụng hợp chất 153, hợp chất 155 được điều chế như được mô tả trong phần điều chế của Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 583,3 [M+H]⁺.

Ví dụ đối chứng 11

Hợp chất 156: (Z)-N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)hex-3-enamit

Bằng cách sử dụng hợp chất 153, hợp chất 157 được điều chế như được mô tả trong phần điều chế của Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 597,3 [M+H]⁺.

Ví dụ đối chứng 12

Hợp chất 157: N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)propionamit

Bằng cách sử dụng hợp chất 153, hợp chất 157 được điều chế như được mô tả trong phần điều chế của Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 557,7 [M+H]⁺.

Ví dụ đối chứng 13

Hợp chất 158: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmethyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)propionamit

Bằng cách sử dụng hợp chất 153, hợp chất 158 được điều chế như được mô tả trong phần điều chế của Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 569,7 [M+H]⁺.

Ví dụ đối chứng 14

Hợp chất 159: N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)-2-floacrylamit

Bằng cách sử dụng hợp chất 153, hợp chất 159 được điều chế như được mô tả trong phần điều chế của Ví dụ 1; MS (ESI) m/z 585,6 [M+H]⁺.

Thử nghiệm sinh học

1. Thử nghiệm ức chế kinaza

Hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm để xác định khả năng của nó ức chế mẫu kinaza bao gồm SYK, KDR, JAK3, và thể đột biến EGFR.

Phương pháp: ức chế hoạt tính enzym của SYK, KDR, JAK3, và kinaza đột biến EGFR

Đầu tiên, hợp chất theo sáng chế được pha loãng đến 10mM trong dung dịch 100% DMSO để bảo quản và tạo thành dung dịch đậm kinaza để thu được nồng độ của hợp chất nằm trong khoảng từ 1uM đến 10uM. Dịch pha loãng theo bậc của hợp chất theo sáng chế được phân chia vào đĩa 96 giếng (Greiner Biosciences™) ở mức độ 6μl mỗi giếng. Chất ức chế Erlotinib nghịch đảo thế hệ 1 và chất ức chế Afatinib nghịch đảo được sử dụng làm hợp chất so sánh. SYK, KDR có chiều dài đầy đủ, đã được tinh chế của người, và JAK3 được làm cùn người, thể đột biến EGFR như del E746-A750, L858R, L858R/T790M và del E746-A750/T790M (Carna Biosciences™), được pha loãng trong dung dịch đậm kinaza và được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất và được ủ sơ bộ trong 30 phút (thể đột biến EGFR trong 2 giờ) ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, ATP (Teknova™) có nồng độ ATP xấp xỉ (1mM đối với thể đột biến EGFR) và dung dịch chứa cơ chất (Ulight™-TK peptit đối với SYK, Ulight™-Jak1 đối với KDR và JAK3, và Ulight™-PolyGT đối với thể đột biến EGFR (PerkinElmer™)) được bổ sung (mỗi chất 12μl) vào các giếng chứa dung dịch gồm hợp chất và enzym và được ủ trong 1 giờ. Sau khi ủ, dung dịch làm ngừng được tạo ra từ EDTA, nước, và dung dịch đậm phát hiện (PerkinElmer™) được bổ sung (mỗi loại 12μl) vào hỗn hợp phản ứng để làm ngừng quá trình phosphoryl hoá. Sau khi bổ sung dung dịch làm ngừng và lắc trong 5 phút, dung dịch phát hiện chứa kháng thể đánh dấu Europi, nước, và dung dịch đậm phát hiện được bổ sung (mỗi loại 12μl) vào hỗn hợp phản ứng và được ủ lại trong 50 phút. Quá trình phosphoryl hoá cơ chất được thực hiện chức năng ở bước sóng phát xạ là 665nm được đo sau khi bổ sung dung dịch phát hiện và ủ 50 phút.

Mức hiệu nghiệm của hợp chất được khẳng định là < 20nM ở IC₅₀, 21 đến 200nM ở IC₅₀, 201 đến 1000nM ở IC₅₀ và >1000nM ở IC₅₀. Giá trị IC₅₀ được xác

định bằng chương trình GraphPad Prism 5.

Kết quả

Hợp chất có công thức (I) cho thấy các đặc tính dược lý hữu hiệu. Như được sử dụng trong bản mô tả này, nồng độ ức chế bán tối đa (IC_{50}) thể hiện 50% ức chế lên kinaza hoạt tính đã cho (ví dụ, 0% ức chế lên đối chứng không được xử lý bằng chất ức chế) bằng các hợp chất có công thức (I). Hợp chất có công thức (I) cho thấy các mức độ ức chế protein kinaza đã cho khác nhau trên mẫu. Một số hợp chất cho thấy khả năng ức chế tiềm năng tất cả các thể đột biến EGFR thử nghiệm và độ chọn lọc tốt so với các kinaza, KDR và SYK khác như được thể hiện trong các Bảng từ 1 đến 5.

Ví dụ, hợp chất 73 có công thức (I), tức là, N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit, được thấy là ức chế có hiệu lực hoạt tính kinaza của JAK3 và tất cả 4 thể đột biến EGFR ở nồng độ ATP 1mM ($< 20nM$ ở IC_{50}) nhưng ức chế kém SYK và KDR ở nồng độ ATP Km gần đúng (xem các Bảng từ 1 đến 5).

Hợp chất so sánh Erlotinib cho thấy sự ức chế vừa phải đối với thể đột biến EGFR Del E746-A750 và thể đột biến EGFR L858R (20-200nM ở IC_{50}) nhưng không ức chế hoặc ức chế ít thể đột biến EGFR, SYK, KDR và JAK3 khác ($>1000nM$ ở IC_{50}). Chất ức chế Afatinib nghịch đảo thể hiện ức chế hữu hiệu với tất cả thể đột biến EGFR và JAK3 ($< 20nM$ ở IC_{50}) nhưng không ức chế hoặc ức chế ít với SYK và KDR ($>1000nM$ ở IC_{50}). Vì vậy, một số Hợp chất có công thức (I) có độ hiệu nghiệm mạnh và độ chọn lọc kinaza tương tự với hợp chất 73 và chúng là tương đương với chất ức chế Afatinib nghịch đảo về mặt hiệu lực chống lại tất cả thể đột biến EGFR thử nghiệm. Tuy nhiên, không giống như Afatinib ức chế cả thể đột biến EGFR và dạng đại, một số hợp chất có công thức (I) bao gồm hợp chất 73 cho thấy không ức chế hoặc ức chế ít EGFR dạng đại (xem Bảng 1, Bảng 2 và Fig. 1), gợi ý rằng chúng là chọn lọc với EGFR dạng đại. Ngoài ra, mức ức chế hữu hiệu và chọn lọc ($<20nM$) JAK3 của một số Hợp chất có công thức (I) chỉ ra rằng chúng có thể có tác dụng điều trị để điều trị các bệnh gây ra qua trung gian JAK3 như viêm đa khớp dạng thấp, bệnh miễn dịch, bệnh bạch cầu, u bạch huyết và ung thư di căn.

Bảng 1. Hiệu lực kinaza của thể đột biến EGFR (T790M) của hợp chất tiêu biểu có công thức (I). Hiệu lực hóa sinh: $< 20nM$, 20-200nM, 201-1000nM và $>1000nM$

Hợp chất	Thể đột biến EGFR	Hợp chất	Thể đột biến EGFR	Hợp chất	Thể đột biến EGFR
	T790M		T790M		T790M
Afatinib	<20	56	<20	108	<20

Erlotinib	20-200	58	20-200	109	<20
6	20-200	59	<20	111	20-200
7	<20	60	20-200	112	<20
9	20-200	61	<20	113	<20
11	<20	62	<20	114	<20
14	<20	63	20-200	115	<20
15	<20	64	<20	116	<20
16	20-200	65	201-1000	117	<20
17	<20	66	20-200	118	<20
18	<20	67	20-200	119	<20
19	<20	71	<20	120	<20
20	<20	72	20-200	121	<20
21	<20	73	<20	122	<20
22	<20	74	<20	123	<20
23	201-1000	75	<20	124	<20
24	<20	76	<20	125	<20
25	<20	77	<20	126	20-200
26	<20	78	<20	127	<20
27	<20	79	<20	128	<20
28	<20	80	<20	129	<20
29	<20	81	201-1000	130	<20
30	<20	83	<20	131	<20
31	<20	84	<20	132	<20
32	<20	85	<20	134	<20
33	<20	86	20-200	135	<20
34	<20	87	<20	136	<20
36	<20	88	<20	137	<20
37	<20	89	20-200	138	<20
38	<20	91	201-1000	139	<20
40	<20	92	<20	140	<20
41	<20	93	<20	141	<20
42	<20	94	<20	143	<20
43	<20	95	<20	144	<20
44	201-1000	96	20-200	145	20-200

45	20-200	97	20-200	146	>1000
46	<20	98	20-200	147	>1000
47	<20	99	20-200	148	>1000
48	<20	100	20-200	149	>1000
49	<20	101	<20	150	>1000
50	<20	102	<20	151	>1000
51	<20	103	<20	152	>1000
52	<20	104	<20	153	>1000
53	20-200	105	20-200	157	>1000
54	<20	106	<20	158	>1000
55	<20	107	<20	159	>1000

Bảng 2. Hiệu lực kinaza của thể đột biến EGFR (T790M) của hợp chất tiêu biểu có công thức (I). Hiệu lực hóa sinh: < 20nM, 20-200nM, 201-1000nM và >1000nM

Hợp chất	Thể đột biến EGFR			
	Del19 (E746-A750)	L858R	L858R/T790M	Del19/T790M
Afatinib	<20	<20	<20	<20
Erlotinib	20-200	20-200	>1000	>1000
6	20-200	20-200	<20	<20
7	<20	<20	<20	<20
14	<20	<20	<20	<20
15	<20	<20	<20	<20
17	<20	<20	<20	<20
19	<20	<20	<20	<20
21	<20	20-200	<20	<20
22	<20	20-200	<20	<20
23	201-1000		201-1000	201-1000
25	<20	<20	<20	<20
26	<20	<20	<20	<20
28	<20	<20	<20	<20
29	<20	<20	<20	<20
30	<20	<20	<20	<20
31	<20	<20	<20	<20

32	<20	<20	<20	<20
33	20-200	20-200	20-200	<20
34	<20	20-200	<20	<20
35	201-1000	201-1000	201-1000	20-200
36	<20	<20	<20	<20
37	<20	<20	<20	<20
38	<20	<20	<20	20-200
39	201-1000	201-1000	201-1000	20-200
40	<20	20-200	<20	<20
41	<20	<20	<20	<20
42	<20	20-200	<20	<20
43	<20	<20	<20	<20
44	20-200	20-200	20-200	20-200
45	<20	20-200	<20	<20
46	<20	<20	<20	<20
47	<20	<20	<20	<20
48	<20	20-200	<20	<20
49	<20	<20	<20	<20
50	<20	20-200	<20	<20
51	20-200	20-200	<20	<20
52	<20	<20	<20	<20
53		20-200	20-200	
54	<20	20-200	<20	<20
55	<20	<20	<20	<20
56	<20	<20	<20	<20
59	<20	<20	<20	<20
60	<20	20-200	<20	<20
61	20-200	20-200	20-200	
62	<20	<20	<20	<20
63	20-200	201-1000	20-200	
64	<20	20-200	<20	<20
65	<20	20-200	<20	<20
66	<20	20-200	<20	
67	<20	<20	<20	<20

68	20-200	201-1000	20-200	20-200
69	<20	20-200	20-200	<20
70	20-200	20-200	20-200	20-200
71	<20	<20	<20	<20
73	<20	<20	<20	<20
74	<20	<20	<20	<20
75	<20	<20	<20	<20
76	<20	<20	<20	<20
77	<20	<20	<20	<20
78	<20	<20	<20	<20
79	<20	<20	<20	<20
80	<20	<20	<20	<20
81	20-200	20-200	20-200	20-200
82	<20	20-200	<20	<20
83	<20	<20	<20	<20
84	<20	<20	<20	<20
85	<20	20-200	20-200	<20
86	<20	<20	<20	<20
87	<20	<20	<20	<20
88	<20	<20	<20	<20
89	20-200	20-200	<20	<20
90	<20	20-200	<20	<20
91	<20	20-200	20-200	<20
92	<20	<20	<20	<20
93	<20	<20	<20	<20
94	<20	<20	<20	<20
95	<20	<20	<20	<20
96	<20	<20	<20	<20
97	20-200	<20	<20	<20
98	<20	20-200	20-200	
99	<20	20-200	20-200	
100	<20	<20	<20	<20
101	<20	<20	<20	
102	<20	<20	<20	

103	<20	<20	<20	
106	<20	<20	<20	<20
107	<20	<20	<20	<20
108	<20	<20	<20	<20
109	<20	<20	<20	<20
112	<20	<20	<20	<20
113	<20	<20	<20	<20
114	<20	<20	<20	<20
115	<20	<20	<20	<20
118	<20	<20	<20	<20
119	<20	<20	<20	<20
120	<20	<20	<20	<20
121	<20	<20	<20	<20
122	<20	<20	<20	<20
123	<20	<20	<20	<20
124	<20	<20	<20	<20
125	<20	<20	<20	<20
126	<20	<20	<20	<20
127	<20	<20	<20	<20
128	<20	<20	<20	<20
129	<20	<20	<20	<20
130	<20	<20	<20	<20
131	<20	<20	<20	<20
132	<20	<20	<20	<20
134	<20	<20	<20	<20
135	<20	<20	<20	<20
136	<20	<20	<20	<20
137	<20	<20	<20	<20
138	<20	<20	<20	<20
139	<20	<20	<20	<20
140	<20	<20	<20	<20
141	<20	<20	<20	<20
142	<20	<20	<20	<20
145	<20	<20	<20	<20

146	>1000	>1000	201-1000	201-1000
147	>1000	>1000	201-1000	>1000
148	>1000	>1000	201-1000	201-1000
149	>1000	>1000	201-1000	>1000
150	>1000	>1000	201-1000	>1000
151	>1000	20-200	20-200	201-1000
152	>1000	>1000	>1000	>1000
153	>1000	>1000	>1000	>1000
156	>1000	>1000	201-1000	20-200
157	>1000	>1000	>1000	>1000
158	>1000	>1000	>1000	>1000
159	>1000	>1000	20-200	20-200

Bảng 3. Hiệu lực kinaza của JAK3 của hợp chất tiêu biểu có công thức (I). Hiệu lực hóa sinh: < 20nM, 20-200nM, 201-1000nM và >1000nM

Hợp chất	JAK3	Hợp chất	JAK3	Hợp chất	JAK3
Afatinib	>1000	40	<20	71	<20
Erlotinib	201-1000	42	<20	73	<20
14	<20	46	<20	74	<20
17	<20	47	<20	75	<20
19	<20	48	<20	76	<20
25	<20	49	<20	78	20-200
26	<20	50	<20	79	<20
29	<20	54	<20	122	<20
32	<20	55	<20	123	<20
34	20-200	62	<20	124	<20
36	<20	65	20-200		

Bảng 4. Hiệu lực kinaza của SYK của hợp chất tiêu biểu có công thức (I). Hiệu lực hóa sinh: < 20nM, 20-200nM, 201-1000nM và >1000nM

Hợp chất	Syk	Hợp chất	Syk	Hợp chất	Syk
Afatinib	>1000	51	>1000	102	>1000
Erlotinib	>1000	52	201-1000	104	>1000

6	>1000	53	>1000	105	>1000
7	>1000	54	>1000	106	20-200
9	>1000	55	>1000	107	20-200
11	20-200	56	>1000	108	20-200
14	201-1000	58	201-1000	109	>1000
15	201-1000	59	>1000	111	>1000
16	>1000	60	>1000	114	201-1000
17	201-1000	61	>1000	115	>1000
18	>1000	62	>1000	116	>1000
19	20-200	63	>1000	117	>1000
20	201-1000	64	>1000	118	20-200
21	201-1000	65	>1000	119	201-1000
22	20-200	66	>1000	120	20-200
23	>1000	67	>1000	122	20-200
24	201-1000	68	>1000	123	201-1000
25	201-1000	69	>1000	124	20-200
26	201-1000	71	201-1000	127	201-1000
27	>1000	73	201-1000	129	201-1000
28	201-1000	74	20-200	130	201-1000
29	20-200	75	20-200	131	201-1000
30	20-200	76	201-1000	134	201-1000
31	20-200	77	201-1000	135	>1000
32	201-1000	78	>1000	138	>1000
33	>1000	79	201-1000	139	>1000
34	201-1000	80	>1000	140	>1000
35	>1000	81	>1000	141	201-1000
36	>1000	82	>1000	142	201-1000
37	201-1000	83	>1000	143	201-1000
38	>1000	84	>1000	146	20-200
39	>1000	86	>1000	147	20-200
40	>1000	87	>1000	148	201-1000
41	201-1000	88	201-1000	149	>1000
42	>1000	90	>1000	150	>1000
43	>1000	92	>1000	151	201-1000

44	>1000	93	>1000	152	>1000
45	>1000	94	>1000	153	>1000
46	201-1000	95	>1000	156	>1000
47	201-1000	96	>1000	157	>1000
48	201-1000	97	>1000	158	>1000
49	201-1000	100	>1000	159	>1000
50	>1000	101	>1000		

Bảng 5. Hiệu lực kinaza của KDR của hợp chất tiêu biểu có công thức (I). Hiệu lực hóa sinh: < 20nM, 20-200nM, 201-1000nM và >1000nM

Hợp chất	KDR	Hợp chất	KDR	Hợp chất	KDR
Afatinib	>1000	40	>1000	71	>1000
Erlotinib	201-1000	42	>1000	73	>1000
14	>1000	46	>1000	74	>1000
17	201-1000	47	>1000	75	>1000
19	201-1000	48	>1000	76	>1000
25	>1000	49	>1000	78	>1000
26	>1000	50	>1000	79	>1000
29	>1000	54	>1000	82	>1000
32	>1000	55	>1000	122	>1000
34	>1000	62	>1000	123	>1000
36	>1000	65	>1000	124	>1000

2. Thử nghiệm khả năng sống của tế bào

Hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm về tác dụng của chúng lên các dòng tế bào NSCLC để chứng minh hiệu quả của sáng chế ở mức tế bào. Quá trình điều hòa lỗi và, cụ thể là sự hoạt hóa quá mức thể đột biến EGFR được thấy là liên quan đến sự tăng sinh quá mức của các dòng NSCLC. Trong số các dòng tế bào này, khả năng sống của tế bào của các NSCLC PC9 tùy thuộc vào sự hoạt hóa của thể đột biến EGFR Del E746-A750 ở chỗ là các tế bào H1975 tác động lên sự hoạt hóa của thể đột biến EGFR L858R/T790M. Và khả năng sống của tế bào của H2073 tùy thuộc vào EGFR dạng đại.

Vì vậy, khả năng sống của PC9 do hợp chất có công thức (I) là hiệu lực tế bào của hợp chất thử nghiệm chống lại thể đột biến EGFR Del E746-A750 và khả năng sống của H1975 mà chống lại thể đột biến EGFR L858R/T790M. Và hiệu lực

sống của H2073 là hiệu lực của dạng đại EGFR trong dòng NSCLC.

Phương pháp

Hợp chất theo sáng chế và hợp chất so sánh được thử nghiệm chống lại H2073, PC9 và H1975 thu được từ American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Dòng tế bào này được duy trì bằng môi trường *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI) (GIBCO™) chứa 10% bào thai bò (FBS; GIBCO™) và 0,05mM 2-mercaptoetanol. Các tế bào được gieo mầm kết tinh ở 3×10^3 tế bào/100 μ l/giếng vào đĩa nuôi cấy 96 giếng, và tiếp theo hợp chất đã được pha loãng theo bậc được bổ sung vào. Chất ức chế Erlotinib nghịch đảo thể hệ 1 và chất ức chế Afatinib nghịch đảo được sử dụng để làm chất ức chế so sánh. Sau khi ủ trong 72 giờ ở 37°C, các tế bào được đưa vào thử nghiệm ATPLite (Promega) để xác định tác dụng gây độc tế bào của hợp chất.

Mức hiệu nghiệm của hợp chất được khẳng định là < 20nM ở IC₅₀, 21 đến 200nM ở IC₅₀, 201 đến 1000nM ở IC₅₀ và >1000nM ở IC₅₀. Giá trị IC₅₀ được xác định bằng chương trình GraphPad Prism 5.

Kết quả

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nồng độ ức chế bán tối đa (IC₅₀) thể hiện 50% ức chế lên khả năng sống của tế bào đã cho bằng các hợp chất có công thức (I).

Bảng 6 thể hiện khả năng sống của tế bào của EGFR đột biến biểu hiện các tế bào khi được so sánh với dạng đại EGFR biểu hiện tế bào và cho thấy tỷ lệ chọn lọc của dạng đại EGFR biểu hiện tế bào với thể đột biến biểu hiện tế bào của mỗi hợp chất thử nghiệm. Hợp chất có công thức (I) cho thấy khoảng ức chế hiệu lực (<20nM ở IC₅₀) ở các tế bào PC9 và ngoài ra là ở tế bào H1975 trong khi Erlotinib không thể hiện mức độ ức chế hiệu lực. Ví dụ, hợp chất 73 có công thức (I), tức là, N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit, cho thấy sự ức chế hiệu lực lên cả tế bào PC9 và H1975 nhưng không ức chế lên H2073, trong khi đó Afatinib thể hiện sự ức chế hiệu lực lên H2073, PC9 và H1975. Không giống Afatinib, một số hợp chất theo sáng chế này cho thấy độ chọn lọc của EGFR dạng đại lớn ở mức tế bào (ví dụ, hợp chất 73 có độ chọn lọc về hiệu lực tế bào lớn gấp > 200 lần được thể hiện trong Bảng 6).

Bảng 6. Hoạt tính chống tăng sinh chống lại H2073, PC9 và H1975 của hợp chất được chọn có công thức (I).

Hiệu lực tế bào: < 20nM, 20-200nM, 201-1000nM và >1000nM

So sánh độ gấp (độ chọn lọc): < 20 lần, 20-100 lần, 101-200 lần và >200 lần

Hợp chất	EGFR	EGFR		Độ chọn lọc trên dạng đại	
	Dạng đại	Thế đột biến		Dạng đại so với thế đột biến	
	H2073 (nM)	PC9 (nM)	H1975 (nM)	H2073/PC9 (lần)	H2073/H1975 (lần)
Afatinib	20-200	<20	20-200	<20	<20
Erlotinib	>1000	20-200	>1000	20-100	<20
14	>1000	<20	20-200	>200	20-100
19	>1000	<20	20-200	100-200	20-100
25	>1000	<20	<20	>200	101-200
26	>1000	20-200	20-200	20-100	101-200
29	>1000	20-200	20-200	<20	<20
32	>1000	201-1000	20-200	20-100	20-100
36	>1000	20-200	20-200	20-100	20-100
42	>1000	201-1000	20-200	20-100	>200
46	>1000	<20	20-200	>200	101-200
48	>1000	201-1000	201-1000	<20	<20
50	>1000	20-200	20-200	101-200	>200
54	>1000	20-200	201-1000	20-100	<20
55	>1000	<20	20-200	>200	101-200
62	>1000	20-200	20-200	>200	>200
71	>1000	<20	<20	>200	>200
73	>1000	<20	<20	>200	>200
74	>1000	<20	<20	>200	>200
75	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
76	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
78	>1000	<20	<20	>200	>200
79	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
82	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
84	20-200	<20	<20	<20	<20
86	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
92	>1000	<20	<20	>200	>200
93	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
100	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
106	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200

118	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
122	>1000	<20	<20	>200	>200
123	>1000	<20	<20	>200	>200
124	>1000	<20	<20	>200	>200
146	>1000	>1000	>1000	<20	<20
147	>1000	>1000	>1000	<20	<20
148	>1000	>1000	>1000	<20	<20
149	>1000	>1000	>1000	<20	<20
151	>1000	>1000	>1000	<20	<20
154	>1000	20-200	201-1000	<20	<20
155	>1000	201-1000	201-1000	<20	<20
156	>1000	>1000	>1000	<20	<20
157	>1000	>1000	>1000	<20	<20
158	>1000	20-200	201-1000	<20	<20
159	>1000	>1000	>1000	<20	<20

3. Phân tích Western

Hợp chất theo sáng chế và hợp chất so sánh được thử nghiệm về tác dụng của chúng lên các dòng tế bào NSCLC để xác định hiệu lực của phân tử chống lại mức phosphoryl hoá EGFR dạng đại và đột biến và minh họa độ chọn lọc trên EGFR p-dạng đại. Mức độ ức chế quá trình phosphoryl hoá EGFR đột biến ở các dòng NSCLC PC9 và H1975 cần được minh họa để hiểu xem liệu nó có tương quan với hiệu lực enzym kinaza và hiệu lực tế bào của hợp chất. Dựa trên cơ sở các kết quả này, độ chọn lọc của hợp chất chống lại thể đột biến EGFR so với EGFR dạng đại có thể được biểu thị bằng mức độ phân tử tương quan về mặt sinh lý.

Phương pháp

Các dòng NSCLC H1299, PC9, và H1975 được xử lý bằng nồng độ hợp chất được chỉ định trong 4 giờ. Chất ức chế Erlotinib nghịch đảo thể hệ 1 và chất ức chế Afatinib nghịch đảo được sử dụng để làm chất ức chế so sánh. Đối với thử nghiệm hoạt hóa EGFR hoang dại, dòng tế bào H1299 được xử lý đồng thời cùng với việc bổ sung 3nM phối tử EGF. Các tế bào được phân giải trong dung dịch đệm RIPA (25mM Tris•HCl pH 7,6, 150mM NaCl, 1% NP-40, 1% natri deoxycholat, 0,1% SDS) chứa proteaza và dung dịch cốc-tai ức chế phosphataza (Thermo scientific). Lượng đương lượng protein được phân lập bằng hệ NuPAGE 4-12% Bis-Tris Gel (Invitrogen™), và tiếp theo được chuyển đến màng polyvinyliden diflorua. Màng được dò bằng kháng thể Y1067 EGFR kháng-phospho (Cell

Signaling Technology™) và tiếp theo được cắt phần nhẹ bằng Dung dịch đệm cắt thẩm tách tây (Thermo Scientific™). Màng được dò lại bằng kháng thể kháng EGFR hoặc kháng thể kháng actin (Cell Signaling Technology™) để xác định mức độ đối chứng gán. Màng được quan sát bằng mắt thường bằng phản ứng quang hóa tăng cường.

Để tính toán mức độ ức chế mức phosphoryl hoá của p-EGFR dạng đại, p-EGFR del E746-A750 và p-EGFR L858R/T790M, cường độ của mỗi nhóm được xử lý bằng nồng độ chất ức chế được chỉ định được xác định bằng tỷ trọng kể để dịch các giá trị số và giá trị số của mỗi cường độ được so sánh với giá trị của mỗi đối chứng actin ở nồng độ được cho. Giá trị IC₅₀ được xác định bằng chương trình GraphPad Prism 5.

Kết quả

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nồng độ ức chế bán tối đa (IC₅₀) thể hiện 50% ức chế đối với mức phosphoryl hoá đã cho ở Y1068 của mỗi EGFR protein (ví dụ, p-EGFR dạng đại, p-EGFR del E746-A750 và p-EGFR L858R/T790M) bằng các hợp chất có công thức (I).

Bảng 7 thể hiện quá trình ức chế mức phosphoryl hoá EGFR đột biến khi được so sánh với dạng đại EGFR và cho thấy tỷ lệ độ chọn lọc của dạng đại với thể đột biến của mỗi hợp chất thử nghiệm. Hợp chất có công thức (I) được chọn như hợp chất 26 và 73 cho thấy khả năng ức chế tiềm năng chống lại p-EGFR del E746-A750 và p-EGFR L858R/T790M nhưng không ức chế p-EGFR dạng đại (được thể hiện trong Fig. 1 và Bảng 7), trong khi Afatinib cho thấy ức chế hữu hiệu với cả p-EGFR dạng đại, p-EGFR del E746-A750 và p-EGFR L858R/T790M. Trong khi Afatinib bộc lộ độ chọn lọc gấp 28,7 lần ở p-EGFR del19/p-EGFR dạng đại và gấp 9,6 lần ở p-EGFR L858R, T790M/p-EGFR dạng đại, hợp chất 26 thấy thấy độ chọn lọc tương ứng là gấp 572,4 lần và 1440,3 lần. Vì vậy, một số hợp chất theo sáng chế cho thấy độ chọn lọc với EGFR dạng đại ở Mức hiệu lực mức hiệu lực phân tử lớn hơn so với Afatinib.

Bảng 7. Độ hiệu nghiệm của mức phosphoryl hoá EGFR dạng đại và thể đột biến của Hợp chất có công thức (I)

Mức hiệu lực của phân tử: < 20nM, 20-200nM, 201-1000nM và >1000nM

So sánh độ gấp (độ chọn lọc): < 20 lần, 20-100 lần, 101-200 lần và >200

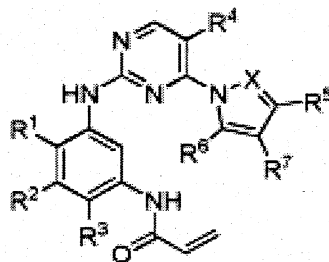
lần

Hợp chất	H1299	PC9	H1975	Độ chọn lọc so với dạng đại	
	p-EGFR dạng đại	p-EGFR del 19 (E746-	p-EGFR del 19 (E746-	p-EGFR L858R, T790M	p-dạng đại so với p-EGFR del19

		A750			T790M
Erlotinib	>1000	<20	>1000	20-100	n.d.
Afatinib	20-200	<20	<20	20-100	<20
14	>1000	<20	<20	>200	20-100
26	>1000	<20	<20	>200	>200
46	20-200	<20	<20	20-100	20-100
73	201-1000	<20	<20	20-100	20-100
74	201-1000	<20	<20	101-200	20-100
78	>1000	<20	<20	>200	101-200
122	201-1000	<20	<20	20-100	20-100

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



I

trong đó:

X là CH hoặc N;

R¹ là H, R⁸ hoặc -OR⁸;

R² là hydro, C₁₋₆ alkyl, aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó heteroaryl hoặc aryl tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R¹³; và trong đó heteroaryl có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bằng R⁸;

R³ là hydro, heterocyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, NR⁹R¹⁰, NR¹¹R¹², hoặc phenyl, trong đó heteroaryl hoặc phenyl tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R¹³; và trong đó heterocyclyl hoặc heteroaryl có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bằng R⁸;

R⁴ là hydro, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₅ xycloalkyl, F, Cl, Br, CN, hoặc CF₃;

R⁵ là hydro, CF₃, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, hoặc aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, trong đó heteroaryl hoặc aryl tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R¹³;

R⁶ là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl;

R⁷ là hydro, -CH₂OH, -CH₂OR⁸, C₁₋₃ alkyl, (CH₂)_nNR⁹R¹⁰, (CH₂)_nNR¹¹R¹², C(O)NR⁹R¹⁰, hoặc C(O)NR¹¹R¹², trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R⁸ được chọn từ C₁₋₆ alkyl hoặc C₃₋₇ xycloalkyl;

R⁹ được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl hoặc heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó C₁₋₆ alkyl hoặc C₃₋₇ xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc -OR⁸, and trong đó heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế bằng -R⁸, -C(O)R⁸,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, hoặc $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{R}^9$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

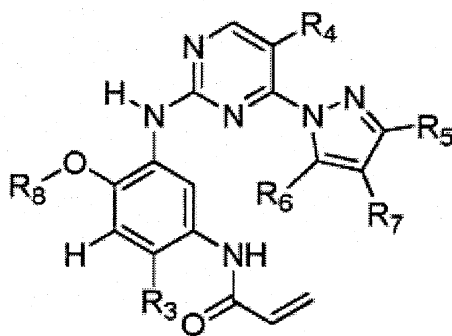
R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, độc lập trong mỗi trường hợp, tạo thành:

i) nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 3 đến 8 cạnh không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} gắn vào, trong đó nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 3 đến 8 cạnh này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng halogen, hydroxyl, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, hoặc $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; hoặc

ii) nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, sulfon hoặc sulfoxit, trong đó nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 5 đến 8 cạnh này có 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ bằng $-\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, hoặc $-\text{SO}_2\text{NR}^8$; và

R^{13} được chọn từ halogen, CN, CF_3 , R^8 , $-\text{OR}^8$ or C_{2-4} alkenyl, hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức (II):



II

trong đó:

R^3 là hydro, heterocyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, NR^9R^{10} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, hoặc phenyl, trong đó heteroaryl hoặc phenyl tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc

nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ; và trong đó heterocyclyl hoặc heteroaryl có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bằng R^8 ;

R^4 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-5} xycloalkyl, F, Cl, Br, CN, hoặc CF_3 ;

R^5 là hydro, CF_3 , C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, hoặc aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, trong đó heteroaryl hoặc aryl tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^7 là hydro, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} alkyl, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^9R^{10}$, hoặc $C(O)NR^{11}R^{12}$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^8 được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R^9 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc $-OR^8$, trong đó heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, hoặc $C(O)NHR^8$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc $(CH_2)_nNR^9R^9$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

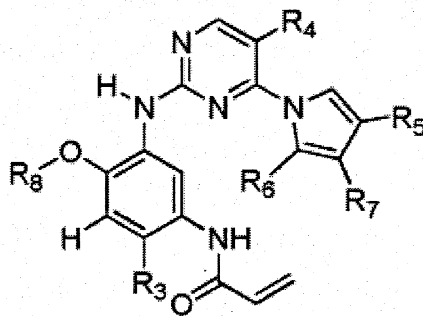
R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, độc lập trong mỗi trường hợp, tạo thành:

i) nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 3 đến 8 cạnh không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} gắn vào, trong đó nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 3 đến 8 cạnh này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng halogen, hydroxyl, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, hoặc $-NR^{11}R^{12}$; hoặc

ii) nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, sulfon hoặc sulfoxit, trong đó nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 5 đến 8 cạnh này có 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, hoặc $-SO_2NR^8_2$; và

R^{13} được chọn từ halogen, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ hoặc C_{2-4} alkenyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dựng của nó, trong đó hợp chất này có công thức (III):



III

trong đó:

R^3 là hydro, heterocyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, NR^9R^{10} , $NR^{11}R^{12}$, hoặc phenyl, trong đó heteroaryl hoặc phenyl tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử carbon bằng R^{13} ; và trong đó heterocyclyl hoặc heteroaryl có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bằng R^8 ;

R^4 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-5} xycloalkyl, F, Cl, Br, CN, hoặc CF_3 ;

R^5 là hydro, CF_3 , C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, hoặc aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, trong đó heteroaryl hoặc aryl tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử carbon bằng R^{13} ;

R^6 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^7 là hydro, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} alkyl, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^9R^{10}$, hoặc $C(O)NR^{11}R^{12}$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^8 được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R^9 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc $-OR^8$, trong đó heterocyclyl có 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, hoặc $C(O)NHR^8$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc $(CH_2)_nNR^9R^9$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

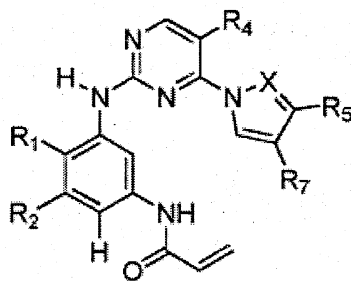
R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, độc lập trong mỗi trường hợp, tạo thành:

- i) nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 3 đến 8 cạnh không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} gắn vào, trong đó nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 3

- đến 8 cạnh này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng halogen, hydroxyl, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, hoặc $-NR^{11}R^{12}$; hoặc
- ii) nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, sulfon hoặc sulfoxit, trong đó nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 5 đến 8 cạnh này có 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, hoặc $-SO_2NR^8_2$; và

R^{13} được chọn từ halogen, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ hoặc C_{2-4} alkenyl.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức (IV):



IV

trong đó:

X là CH hoặc N;

R^1 là H, R^1 hoặc $-OR^8$;

R^2 là hydro, C_{1-6} alkyl, aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó heteroaryl hoặc aryl tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ; và trong đó heteroaryl có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bằng R^8 ;

R^4 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-5} xycloalkyl, F, Cl, Br, CN, hoặc CF_3 ;

R^5 là hydro, CF_3 , C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, hoặc aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh, trong đó heteroaryl hoặc aryl tùy ý và độc lập được thế ở một

hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng R^{13} ;

R^7 là hydro, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^8$, C_{1-3} alkyl, $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^9R^{10}$, hoặc $C(O)NR^{11}R^{12}$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^8 được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl;

R^9 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen hoặc $-OR^8$, trong đó heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử nitơ tùy ý và độc lập được thế bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, hoặc $C(O)NHR^8$;

R^{10} is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc $(CH_2)_nNR^9R^9$, trong đó mỗi n độc lập là 1 hoặc 2;

R^{11} và R^{12} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, độc lập trong mỗi trường hợp, tạo thành:

- i) nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 3 đến 8 cạnh không có nguyên tử khác loại ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} gắn vào, trong đó nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 3 đến 8 cạnh này tùy ý và độc lập được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bằng halogen, hydroxyl, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, hoặc $-NR^{11}R^{12}$; hoặc
- ii) nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 5 đến 8 cạnh có 1 hoặc nguyên tử khác loại, ngoài nguyên tử nitơ mà R^{11} và R^{12} gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, sulfon hoặc sulfoxit, trong đó nhóm một vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có 5 đến 8 cạnh này có 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ bằng $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, hoặc $-SO_2NR^8_2$; và

R^{13} được chọn từ halogen, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ hoặc C_{2-4} alkenyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 là $-OCH_3$; R^4 là H, $-CH_3$, F, hoặc Cl; R^5 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, pyridinyl, thiophenyl, furanyl, N-metyl pyrrolidinyl, N-metyl pyrazolyl, hoặc phenyl; R^8 là metyl; và n là 1.

6. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R^1 là H; R^2 là furanyl, thiophenyl, N-metyl pyrazolyl, hoặc phenyl; R^4 là H, $-CH_3$, F, hoặc Cl; R^5 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, pyridinyl, thiophenyl, furanyl, N-metyl pyrrolidyl, N-metyl pyrazolyl, hoặc phenyl; và n là 1.

7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^2 là H; R^6 là H; R^3 là morpholino, N-metyl

piperaziny, piperidinyl, azetidiny, pyrođiny, 4-axetyl piperidinyl, N,N-đimetyl amino, 1,4-oxazepan-4-yl, hoặc 4-metyl-1,4,-điazepan-1-yl; và R⁷ là -(CH₂)NR⁹R¹⁰ hoặc -(CH₂)NR¹¹R¹².

8. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R⁷ là -(CH₂)NR⁹R¹⁰ hoặc -(CH₂)NR¹¹R¹².

9. Hợp chất theo điểm 7 hoặc 8, trong đó R⁹ là metyl, etyl, propyl, xyclopropylmetyl, hoặc xyclobutylmetyl; và R¹⁰ là metyl, etyl, propyl, xyclopropylmetyl, oxetanyl, oxetaemetyl, N-metyazetiny, N,N-đimetyletyl, hoặc metoxyetyl; và NR¹¹R¹² là azetidiny, 3-hydroxy azetidiny, 3-metoxy azetidiny, pyrođiny, (S)-3-hydroxy pyrođiny, (R)-3-hydroxy pyrođiny, (3R,4S)-3,4-đihydroxypyrođiny, (3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrođiny, piperidinyl, morpholinyl, N-metyl piperaziny, azamorpholinyl, N-metylazapiperaziny, N-axetyl piperaziny, hoặc thiomorpholinyl.

10. Hợp chất theo điểm 5 hoặc 6, trong đó R là hydro, metyl, isopropyl, t-butyl, xyclopropyl, 2-thiophenyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl hoặc phenyl.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-(3-(4-(4-(azetidiny-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidiny-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-(azetidiny-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidiny-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidiny-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-5-metylphenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((đimetyl amino)metyl)-3-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((đimetyl amino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidiny-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,

N-(4-metoxy-3-(4-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidiny-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-5-metylphenyl)acrylamit,

N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxýphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl-piperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-2-((2-(dimetyl-amino)etyl)(metyl)amino)-4-metoxýphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-(piperidín-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrolidín-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxý-4-metoxýpyrolidín-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetyl-amino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(4-metoxý-5-(5-metyl-4-(4-((metyl(1-metylazetidín-3-yl)amino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxý-4-metoxýpyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 (R)-N-(5-(4-(4-((3-hydroxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 (S)-N-(5-(4-(4-((3-hydroxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-(4-metyl-piperazin-1-

yl)phenyl)acrylamit, N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidīn-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo-2-(piperidīn-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-5-(4-(4-((3-hydroxyazetidīn-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidīn-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(4-metoxo-5-(5-metyl-4-(4-(morpholinometyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidīn-2-ylamino)-2-(4-metyl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidīn-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 (S)-N-(5-(4-(4-((3-(dimetylamino)pyrolidīn-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidīn-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo-2-(4-metyl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl)piperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidīn-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidīn-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidīn-2-ylamino)-2-(dimetylamino)-4-metoxo)phenyl)acrylamit,
 (R)-N-(5-(4-(4-((3-(dimetylamino)pyrolidīn-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidīn-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo-2-(1,4-oxazepan-4-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidīn-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo-2-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidīn-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidīn-2-ylamino)-2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-metoxo)phenyl)acrylamit,
 N-(2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxopyrolidīn-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo)phenyl)acrylamit,
 N-(4-metoxo-5-(4-(4-((3-metoxoazetidīn-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidīn-2-ylamino)-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxopyrolidīn-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidīn-2-ylamino)-4-metoxo-2-(4-metyl)piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(3-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(5-clo-4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-clopyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(5-clo-4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(5-clo-4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(5-clo-4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidín-1-yl)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(3-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((3-hydroxyazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydro pyridín-4-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-(azetidín-1-ylmetyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(5-flo-4-(4-(((3S,4R)-3-hydroxy-4-metoxypyrolidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-flopyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydro pyridín-4-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(4-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-5-metoxobiphenyl-2-yl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(hydroxymetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(4-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-2',5-dimetoxýbiphenyl-2-yl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-2-(4,4-diflo Piperidín-1-yl)-4-metoxýphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(2-(dimetylamino)-5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxýphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((3-floazetidín-1-yl)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(5-clo-4-(4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-2-(4-(2-floetyl)piperazin-1-yl)-4-metoxýphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-p-tolyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-p-tolyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxý-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(2-(dimetylamino)-5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxýphenyl)acrylamit,
 N-(2-(azetidín-1-yl)-5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxýphenyl)acrylamit,
 N-(4-metoxý-2-(4-metyl Piperazin-1-yl)-5-(4-(3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-

ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(2-(azetidín-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylaminó)metyl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylaminó)metyl)-3-(2,5-dimetylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(4-metoxy-2-morpholino-5-(4-(3-phenyl-4-(pyrolidín-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(hidroxymetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((etyl(metyl)amino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylaminó)metyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylaminó)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-((2-metoxyetil)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-((2-metoxyetil)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylaminó)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylaminó)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((dimetylaminó)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-((2-metoxyetil)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-((2-metoxyetil)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((dimetylaminó)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((dimetylaminó)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-tert-butyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidín-2-ylamino)-4-metoxy-2-(pyrolidín-1-yl)phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimethylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-((2-metoxoetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-(azetidın-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-((2-metoxoetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimethylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-(azetidın-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimethylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-(azetidın-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-((2-metoxoetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-(azetidın-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-((2-metoxoetyl)(metyl)amino)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-(azetidın-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-(azetidın-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-(azetidın-1-ylmetyl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-(azetidın-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-(azetidın-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimethylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-(azetidın-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit,
N-(5-(4-(4-(azetidın-1-ylmetyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-

metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-tert-butyl-4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-2-(etyl(2-metoxyetyl)amino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(furan-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-(azetidín-1-ylmetyl)-4-(furan-3-yl)-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-((dimetylamino)metyl)-4-(furan-3-yl)-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((dimetylamino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)phenyl)acrylamit, N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(3-xyclopropyl-4-((etyl(metyl)amino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(2-(azetidín-1-yl)-5-(4-(4-(azetidín-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((etyl(metyl)amino)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit,
 N-(2-(azetidín-1-yl)-5-(4-(3-(azetidín-1-ylmetyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(5-(4-(3-(azetidín-1-ylmetyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-2-(dimetylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(2-(dimetylamino)-5-(4-(3-((dimetylamino)metyl)-4-metyl-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-metoxyphenyl)acrylamit,
 N-(2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-5-(4-(3-((dimetylamino)metyl)-4-(triflometyl)-1H-pyrol-1-yl)-5-flopyrimidin-2-ylamino)-4-

metoxyphenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((etyl(metyl)amino)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,

hoặc muối được dụng của nó.

12. Dược phẩm chứa hoạt chất là hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11.

13. Dược phẩm để điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ chứa hoạt chất là hợp chất theo điểm 1.

14. Hợp chất được chọn từ:

N-(2-(đimetylamin)-5-(4-(4-((đimetylamin)metyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-phenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((đimetylamin)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((đimetylamin)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((etyl(metyl)amino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(3-xyclopropyl-4-((đimetylamin)metyl)-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,

N-(5-(4-(4-((đimetylamin)metyl)-3-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-metylpyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,

hoặc muối được dụng của nó.

15. Dược phẩm để điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ chứa hoạt chất là hợp chất theo điểm 14.

16. Hợp chất N-(5-(4-(4-((đimetylamin)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit, hoặc muối được dụng của nó.

17. Dược phẩm để điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ chứa hoạt chất là hợp chất theo điểm 16.

Khả năng chống lại thể đột biến EGFR của phân tử ở mức độ tế bào NSCLC

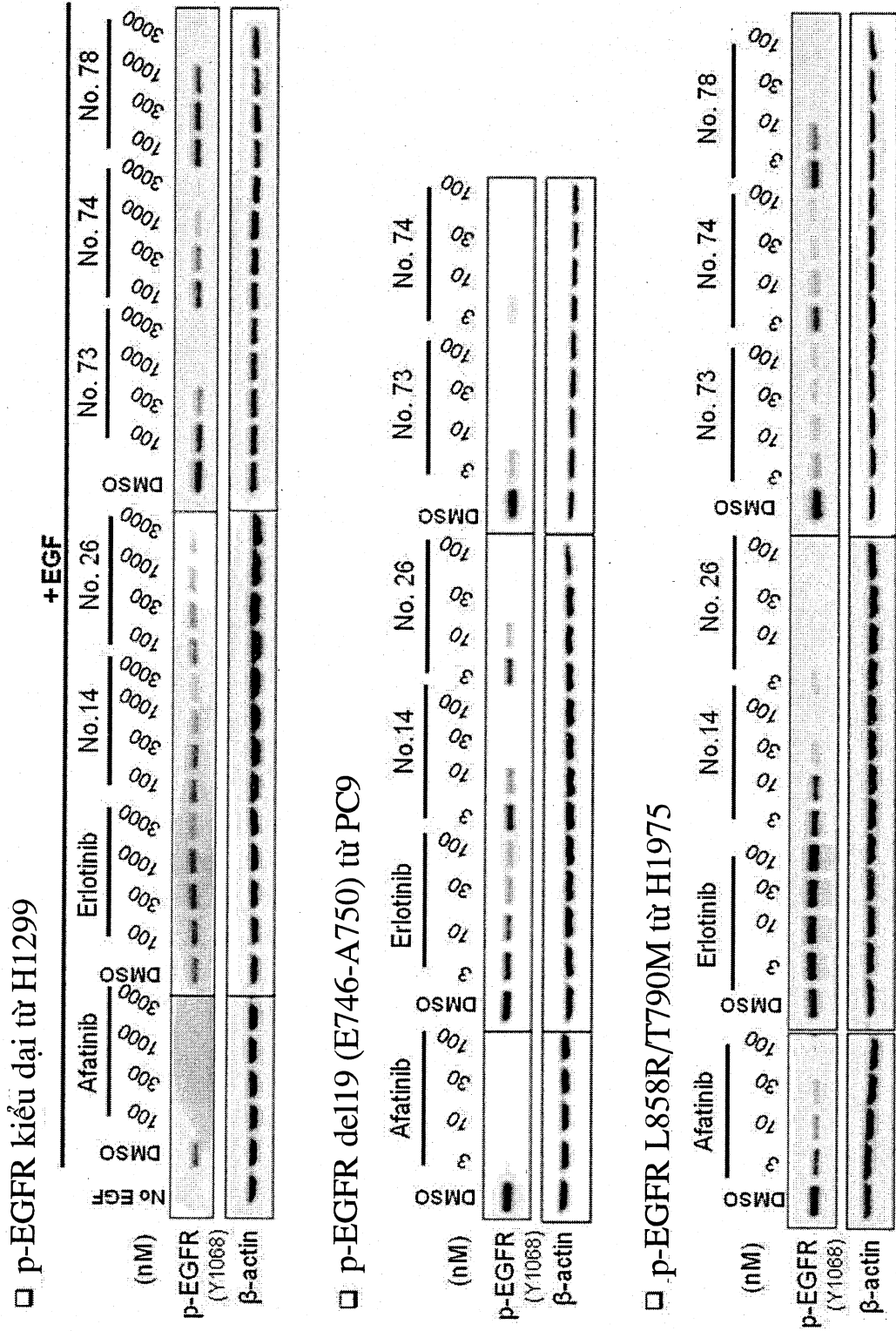


Fig.1