



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

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

(11)



1-0025635

(51)⁷ C07D 239/48

(13) B

(21) 1-2015-02173

(22) 21/11/2013

(86) PCT/US2013/071132 21/11/2013

(87) WO2014/081906 30/05/2014

(30) 61/728,907 21/11/2012 US

(45) 26/10/2020 391

(43) 26/10/2015 331A

(73) PTC THERAPEUTICS INC. (US)

100 Corporate Court, Middlesex Business Center, South Plainfield, NJ 07080, United States of America

(72) LEE Chang-Sun (KR); BIAZITOV Ramil (RU); CAO Liangxian (US); DAVIS Thomas W. (US); DU Wu (CN); LIU Ronggang (US); MOON Young-choon (KR); PAGET Steven D. (US); REN Hongyu (US); SYDORENKO Nadiya (US); WILDE Richard Gerald (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDIN NGƯỢC ĐƯỢC THỂ CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ BMI-1 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất pyrimidin ngược được thể amin và dạng của chúng có khả năng ức chế chức năng và làm giảm mức protein vị trí 1 tích hợp virus bệnh bạch cầu ở chuột Moloney đặc thù tế bào B (Bmi-1) và mô tả các phương pháp sử dụng chúng để ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin ngược được thể có khả năng ức chế chức năng của protein vị trí 1 tích hợp virus bệnh bạch cầu ở chuột Moloney đặc thù tế bào B (Bmi-1) và làm giảm cấp độ của nó và mô tả phương pháp sử dụng các hợp chất này để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1. Cụ thể hơn, các hợp chất pyrimidin ngược được thể amin có khả năng ức chế Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 là hữu ích cho việc điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1. Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất này ở dạng hỗn hợp với tá dược được dụng để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bmi-1 ban đầu được nhận diện bởi sự biểu hiện quá mức của nó trong các bệnh bạch cầu và các u lympho khác nhau. Sau đó, Bmi-1 được chứng minh là có hoạt tính gây bệnh ung thư khi được biểu hiện quá mức trong các tế bào bình thường và đóng một vai trò trong việc duy trì các quần thể tế bào gốc ung thư. Bmi-1 tăng cao trong nhiều loại khối u và quan trọng trong các bệnh ung thư huyết học và nhiều khối u rắn, bao gồm các bệnh ung thư não. Việc làm giảm mức Bmi-1 trong các tế bào khối u bởi siARN gây ra sự chết theo chương trình và/hoặc làm lão hóa tế bào và làm tăng tính nhạy cảm với các tác nhân gây độc tế bào. Bmi-1 có vai trò như một thành phần điều hòa chủ yếu của phức chất PRC1 (phức chất 1 ức chế polycomb), nhưng không có hoạt tính enzym. Do đó, việc nhắm đích Bmi-1 bởi các phương pháp phát hiện thuốc truyền thống đã có vấn đề.

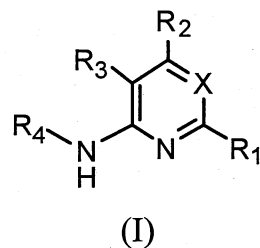
Do các cấp độ Bmi-1 nằm trong các tế bào được điều hòa một cách chặt chẽ thông qua cả hai cơ chế phiên mã và sau phiên mã, nên việc điều hòa này có thể được khai thác để nhắm đích protein quan trọng này. Do đó, vẫn có nhu cầu tạo ra các hợp chất có khả năng ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất pyrimidin ngược được thể amin nhất định có khả năng ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 và

mô tả các phương pháp sử dụng chúng để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):



trong đó X, R₁, R₂, R₃ và R₄ là như được xác định trong Bản mô tả, bao gồm các dạng và các dược phẩm của nó, và mô tả các phương pháp sử dụng các hợp chất này, các dạng hoặc các dược phẩm của nó để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 ở đối tượng người cần điều trị.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện sự giảm phụ thuộc liều lượng của quần thể CSC trong mô hình BXD GBM khi điều trị bằng hợp chất có Công thức (I), hoặc dạng của nó.

Fig.2 là đồ thị thể hiện sự giảm của quần thể CSC trong mô hình BXD GBM khi điều trị bằng hợp chất có Công thức (I), hoặc dạng của nó.

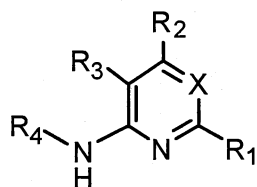
Fig.3 thể hiện sự giảm của quần thể CSC đơn lớp và tế bào thần kinh trong thử nghiệm khối cầu tế bào gốc khối u khi cho các tế bào tiếp xúc với hợp chất có Công thức (I), hoặc dạng của nó.

Fig.4 là đồ thị thể hiện sự so sánh hiệu quả về sự sống sót của chuột được xử lý bằng chất dẫn thuốc, temozolomit hoặc hợp chất có Công thức (I), hoặc dạng của nó, trong mô hình theo chiều thẳng của u nguyên bào xốp.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các hợp chất pyrimidin ngược được thể amin để sử dụng cho việc ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 và cho các phương pháp điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 được mô tả.

Theo một phương án là hợp chất có Công thức (I):



(I)

hoặc dạng của nó, trong đó:

R₁ là heteroaryl hoặc heterocyclyl tùy ý được thế trên nguyên tử vòng là nguyên tử cacbon bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế R₅, hoặc trên nguyên tử vòng là nguyên tử nitơ bằng phần tử thế là nguyên tử oxy để tạo ra N-oxit;

X là N hoặc N được thế bằng phần tử thế là nguyên tử oxy để tạo ra N-oxit;

R₂ là hydro, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C₁₋₈alkyl, hydroxyl-C₁₋₈alkyl,

C₁₋₈alkoxy, amino, C₁₋₈alkyl-amino, (C₁₋₈alkyl)₂-amino, hydroxyl-amino, hydroxyl-C₁₋₈alkyl-amino, C₁₋₈alkoxy-C₁₋₈alkyl-amino, C₁₋₈alkyl-thio, C₁₋₈alkyl-cacbonyl, C₁₋₈alkyl-cacbonyl-amino, amino-cacbonyl, C₁₋₈alkyl-amino-cacbonyl, (C₁₋₈alkyl)₂-amino-cacbonyl, amino-cacbonyl-amino, C₁₋₈alkyl-amino-cacbonyl-amino, (C₁₋₈alkyl)₂-amino-cacbonyl-amino, C₁₋₈alkoxy-cacbonyl, C₁₋₈alkoxy-cacbonyl-amino, amino-sulfonyl, C₁₋₈alkyl-amino-sulfonyl, (C₁₋₈alkyl)₂-amino-sulfonyl, amino-sulfonyl-amino, C₁₋₈alkyl-amino-sulfonyl-amino, (C₁₋₈alkyl)₂-amino-sulfonyl-amino, P(O)(R₇)₂-amino hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl được thế một cách tùy ý bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế C₁₋₈alkyl;

R₃ là hydro, xyano, halo, C₁₋₈alkyl, amino, C₁₋₈alkyl-amino hoặc (C₁₋₈alkyl)₂-amino;

R₄ là C₃₋₁₄cycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế R₆;

R₅ được chọn một cách độc lập trong số trong số xyano, halo, hydroxyl, nitro, oxo, C₁₋₈alkyl, xyano-C₁₋₈alkyl, halo-C₁₋₈alkyl, hydroxyl-C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, C₁₋₈alkoxy-C₁₋₈alkyl, halo-C₁₋₈alkoxy, C₂₋₈alkenyl, C₁₋₈alkoxy-C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy-C₂₋₈alkynyl, carboxyl, amino, C₁₋₈alkyl-amino, (C₁₋₈alkyl)₂-amino, amino-C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkyl-amino-C₁₋₈alkyl, (C₁₋₈alkyl)₂-amino-C₁₋₈alkyl, hydroxyl-C₁₋₈alkyl-amino,

hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkyl-thio, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-oxy, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-oxy- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkyl-sulfonyl, C_{3-14} xycloalkyl, aryl, aryl- C_{1-8} alkyl, aryl-amino, aryl- C_{1-8} alkyl-amino, heteoaryl, heteoaryl- C_{1-8} alkyl hoặc heteoxyclyl, trong đó C_{3-14} xycloalkyl, aryl, heteoaryl hoặc heteoxyclyl và mỗi phần aryl và heteoaryl của aryl- C_{1-8} alkyl, aryl-amino, aryl- C_{1-8} alkyl-amino và heteoaryl- C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế halo, C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, halo- C_{1-8} alkoxy, hydroxyl- C_{1-8} alkoxy hoặc carboxyl;

R_6 được chọn một cách độc lập trong số trong số xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, halo- C_{1-8} alkoxy, C_{2-8} alkenyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkynyl, carboxyl, formyl, formyl-oxy, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, halo- C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-thio, halo- C_{1-8} alkyl-thio, amino, C_{1-8} alkyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-oxy, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-oxy- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, halo- C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino- C_{1-8} alkyl, amino-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-amino-cacbonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-amino- C_{1-8} alkyl, amino- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino- C_{1-8} alkyl, amino- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino- C_{1-8} alkyl-amino, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl-amino, imino- C_{1-8} alkyl, hydroxyl-imino- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-imino- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkyl-sulfonyl, halo- C_{1-8} alkyl-sulfonyl, amino-sulfonyl, C_{1-8} alkyl-amino-sulfonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-sulfonyl, $B(OR_8)_2$, C_{3-14} xycloalkyl, heteoxyclyl, aryl hoặc heteoaryl, trong đó mỗi C_{3-14} xycloalkyl, heteoxyclyl, aryl, và heteoaryl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế halo hoặc C_{1-8} alkyl;

R_7 độc lập là hydroxyl hoặc $(C_{1-8}alkoxy)_n$, trong đó n là một số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5; và,

R_8 độc lập là hydro hoặc $C_{1-8}alkyl$.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_1 là heteoaryl hoặc heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, 1H-indolyl, 2H-indazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl hoặc quinolinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_1 là heteoaryl hoặc heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, 1H-indolyl, 2H-indazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl hoặc quinolinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_1 là heteoaryl hoặc heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl, 7H-purin-7-yl hoặc quinolin-4-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteoaryl hoặc heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl, 7H-purin-7-yl hoặc quinolin-4-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteoaryl hoặc heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl, 7H-purin-7-yl hoặc quinolin-4-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteoaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, 1H-indolyl, 2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl hoặc quinolinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteoaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, 1H-indolyl, 2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl,

1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl hoặc quinolinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteroaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, 1H-indolyl, 2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, 7H-purinyl hoặc quinolinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteroaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazolyl, 1H-indolyl, 1H-benzimidazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl hoặc imidazo[1,2-a]pyrimidinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteroaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazolyl, 1H-indolyl, 1H-benzimidazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl hoặc 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteroaryl được thể tùy ý được chọn trong số imidazo[1,2-a]pyrazinyl hoặc imidazo[1,2-a]pyrimidinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là imidazo[1,2-a]pyrazinyl được thể tùy ý.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là imidazo[1,2-a]pyrimidinyl được thể tùy ý.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteroaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl,

imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl, 7H-purin-7-yl hoặc quinolin-4-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteroaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl, 7H-purin-7-yl hoặc quinolin-4-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteroaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl, 7H-purin-7-yl hoặc quinolin-4-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteroaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazol-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl hoặc imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteroaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazol-4-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl hoặc imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₁ là heteroaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1H-pyrazol-4-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 1H-

imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl hoặc imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_1 là imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl được thể tùy ý.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_1 là imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl được thể tùy ý.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_1 là heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl hoặc 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_1 là heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl hoặc 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó X là N.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó X N được thể bằng phần tử thể là nguyên tử oxy để tạo ra N-oxit.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_2 là xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, amino, C_{1-8} alkyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino, hydroxyl-amino, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkyl-thio, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-amino, amino-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-amino-cacbonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-cacbonyl, amino-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkyl-amino-cacbonyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino, amino-sulfonyl, C_{1-8} alkyl-amino-sulfonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-sulfonyl, amino-sulfonyl-amino, C_{1-8} alkyl-amino-sulfonyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-sulfonyl-amino, $P(O)(R_7)_2$ -amino hoặc heteoaryl, trong đó heteoaryl được thể một cách tùy ý bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể $C_{1-8}alkyl$.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_2 là xyano, halo, nitro, $C_{1-8}alkyl$, hydroxyl- $C_{1-8}alkyl$, C_{1-8} alkoxy, amino, hydroxyl-amino, hydroxyl- $C_{1-8}alkyl$ -amino, C_{1-8} alkoxy- $C_{1-8}alkyl$ -amino, $C_{1-8}alkyl$ -thio, amino-cacbonyl, amino-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino,

amino-sulfonyl-amino hoặc heteoaryl, trong đó heteoaryl được thế một cách tùy ý bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế C_{1-8} alkyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_2 là xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, amino, C_{1-8} alkyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino, hydroxyl-amino, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkyl-thio, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-amino, amino-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-amino-cacbonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-cacbonyl, amino-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkyl-amino-cacbonyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino, amino-sulfonyl, C_{1-8} alkyl-amino-sulfonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-sulfonyl, amino-sulfonyl-amino, C_{1-8} alkyl-amino-sulfonyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-sulfonyl-amino hoặc $P(O)(R_7)_2$ -amino.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_2 là xyano, halo, nitro, C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, amino, hydroxyl-amino, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkyl-thio, amino-cacbonyl, amino-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino hoặc amino-sulfonyl-amino.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_2 là heteoaryl, trong đó heteoaryl được thế một cách tùy ý bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế C_{1-8} alkyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_2 heteoaryl là 1H-pyrolyl được thế tùy ý.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_2 heteoaryl là 1H-pyrol-1-yl được thế tùy ý.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_3 là hydro.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_3 là xyano, halo, C_{1-8} alkyl, amino, C_{1-8} alkyl-amino hoặc $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_3 là xyano, halo, C_{1-8} alkyl hoặc amino.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_4 là C_{3-14} xycloalkyl được thế tùy ý được chọn trong số 2,3-đihydro-1H-inđenyl; hoặc,

tùy ý được thể aryl được chọn trong số phenyl hoặc naphtyl; hoặc, là heteoaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1,3-thiazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 1H-indolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, 1,3-benzothiazolyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl; hoặc, heteoxyclyl được thể tùy ý được chọn trong số 1,3-benzodioxolyl hoặc 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_4 là C_{3-14} xycloalkyl được thể tùy ý được chọn từ 2,3-dihydro-1H-indenyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_4 là C_{3-14} xycloalkyl được thể tùy ý được chọn từ 2,3-dihydro-1H-inden-2-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_4 là aryl được thể tùy ý được chọn trong số phenyl hoặc naphtyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_4 là heteoaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1,3-thiazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 1H-indolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, 1,3-benzothiazolyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl; hoặc, heteoxyclyl được thể tùy ý được chọn trong số 1,3-benzodioxolyl hoặc 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_4 là heteoaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1,3-thiazol-2-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyrimidin-5-yl, 1H-indol-5-yl, benzofuran-5-yl, benzooxazol-5-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-6-yl hoặc isoquinolin-3-yl; hoặc, heteoxyclyl được thể tùy ý được chọn trong số 1,3-benzodioxol-5-yl hoặc 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_4 là heteoaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1,3-thiazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 1H-indolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, 1,3-benzothiazolyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_4 là heteoaryl được thể tùy ý được chọn trong số 1,3-thiazol-2-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyrimidin-5-yl, 1H-indol-5-yl, benzofuran-5-yl, benzooxazol-5-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-6-yl hoặc isoquinolin-3-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_4 là heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số 1,3-benzodioxolyl hoặc 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_4 là heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số 1,3-benzodioxol-5-yl hoặc 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_5 được chọn một cách độc lập trong số trong số xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} alkyl, xyano- C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkoxy, C_{2-8} alkenyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkenyl, carboxyl, amino, C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkyl-thio, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-oxy- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-sulfonyl, C_{3-14} ycloalkyl, aryl- C_{1-8} alkyl, aryl-amino, aryl- C_{1-8} alkyl-amino, heteoaryl hoặc heteoaryl- C_{1-8} alkyl, trong đó heteoaryl và mỗi phần aryl và heteoaryl của aryl- C_{1-8} alkyl, aryl-amino, aryl- C_{1-8} alkyl-amino và heteoaryl- C_{1-8} alkyl được thể một cách tùy ý bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể halo hoặc halo- C_{1-8} alkoxy.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_5 được chọn một cách độc lập trong số trong số xyano, halo, hydroxyl, nitro, oxo, C_{1-8} alkyl, xyano- C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkoxy, C_{2-8} alkenyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkynyl, carboxyl, amino, C_{1-8} alkyl-amino, (C_{1-8} alkyl)₂-amino, amino- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl, (C_{1-8} alkyl)₂-amino- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkyl-thio, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-oxy, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-oxy- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino hoặc C_{1-8} alkyl-sulfonyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_5 được chọn một cách độc lập trong số trong số xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} alkyl, xyano- C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkoxy, C_{2-8} alkenyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkenyl, carboxyl, amino, C_{1-8}

alkyl-amino, C₁₋₈alkyl-amino-C₁₋₈alkyl, hydroxyl-C₁₋₈alkyl-amino, C₁₋₈alkyl-thio, C₁₋₈alkyl-cacbonyl, C₁₋₈alkyl-cacbonyl-oxy-C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy-cacbonyl hoặc C₁₋₈alkyl-sulfonyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₅ được chọn một cách độc lập trong số trong số C₃₋₁₄xycloalkyl được thể tùy ý được chọn trong số xyclopropyl hoặc xyclobutyl; hoặc, aryl, aryl-C₁₋₈alkyl, aryl-amino hoặc aryl-C₁₋₈alkyl-amino tùy ý được thể trên aryl và các phần aryl, trong đó aryl được chọn từ phenyl; và, trong đó phần tử thể trên C₃₋₁₄xycloalkyl, aryl và các phần aryl được chọn trong số một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể halo, C₁₋₈alkyl, halo-C₁₋₈alkyl, hydroxyl-C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, halo-C₁₋₈alkoxy, hydroxyl-C₁₋₈alkyl hoặc carboxyl; hoặc, heteroaryl hoặc heteroaryl-C₁₋₈alkyl tùy ý được thể trên heteroaryl và phần heteroaryl, trong đó heteroaryl được chọn trong số tetrazolyl hoặc pyridinyl; và, trong đó phần tử thể trên heteroaryl và phần heteroaryl được chọn trong số một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể halo, C₁₋₈alkyl, halo-C₁₋₈alkyl, hydroxyl-C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, halo-C₁₋₈alkoxy, hydroxyl-C₁₋₈alkyl hoặc carboxyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₅ được chọn một cách độc lập trong số trong số C₃₋₁₄xycloalkyl được thể tùy ý được chọn trong số xyclopropyl hoặc xyclobutyl; hoặc, aryl-C₁₋₈alkyl, aryl-amino hoặc aryl-C₁₋₈alkyl-amino tùy ý được thể trên các phần aryl, trong đó aryl được chọn từ phenyl; và, trong đó phần tử thể trên C₃₋₁₄xycloalkyl và các phần aryl được chọn trong số một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể halo hoặc halo-C₁₋₈alkoxy; hoặc, heteroaryl hoặc heteroaryl-C₁₋₈alkyl tùy ý được thể trên heteroaryl và phần heteroaryl, trong đó heteroaryl được chọn trong số tetrazolyl hoặc pyridinyl; và, trong đó phần tử thể trên heteroaryl và phần heteroaryl được chọn trong số một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể halo hoặc halo-C₁₋₈alkoxy.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₅ được chọn một cách độc lập trong số trong số C₃₋₁₄xycloalkyl được thể tùy ý được chọn trong số xyclopropyl hoặc xyclobutyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R₅ được chọn một cách độc lập trong số trong số aryl, aryl-C₁₋₈alkyl, aryl-amino hoặc aryl-C₁₋₈alkyl-amino tùy ý được thể trên aryl và các phần aryl, trong đó aryl được

chọn từ phenyl; và, trong đó phần tử thế tùy ý được chọn trong số một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế halo, $C_{1-8}alkyl$, halo- $C_{1-8}alkyl$, hydroxyl- $C_{1-8}alkyl$, $C_{1-8}alkoxy$, halo- $C_{1-8}alkoxy$, hydroxyl- $C_{1-8}alkyl$ hoặc carboxyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_5 được chọn một cách độc lập trong số trong số aryl- $C_{1-8}alkyl$, aryl-amino hoặc aryl- $C_{1-8}alkyl$ -amino tùy ý được thế trên các phần aryl, trong đó aryl được chọn từ phenyl; và, trong đó phần tử thế tùy ý được chọn trong số một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế halo hoặc halo- $C_{1-8}alkoxy$.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_5 được chọn một cách độc lập trong số trong số heteroaryl hoặc heteroaryl- $C_{1-8}alkyl$ tùy ý được thế trên heteroaryl và phần heteroaryl, trong đó heteroaryl được chọn trong số tetrazolyl hoặc pyridinyl; và, trong đó phần tử thế tùy ý được chọn trong số một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế halo, $C_{1-8}alkyl$, halo- $C_{1-8}alkyl$, hydroxyl- $C_{1-8}alkyl$, $C_{1-8}alkoxy$, halo- $C_{1-8}alkoxy$, hydroxyl- $C_{1-8}alkyl$ hoặc carboxyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_5 được chọn một cách độc lập trong số trong số heteroaryl hoặc heteroaryl- $C_{1-8}alkyl$ tùy ý được thế trên heteroaryl và phần heteroaryl, trong đó heteroaryl được chọn trong số tetrazolyl hoặc pyridinyl; và, trong đó phần tử thế tùy ý được chọn trong số một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế halo hoặc halo- $C_{1-8}alkoxy$.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_5 được chọn một cách độc lập trong số trong số heteroaryl hoặc heteroaryl- $C_{1-8}alkyl$ tùy ý được thế trên heteroaryl và phần heteroaryl, trong đó heteroaryl được chọn trong số 2H-tetrazol-2-yl, tetrazol-1-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl hoặc pyridin-4-yl; và, trong đó phần tử thế tùy ý được chọn trong số một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế halo hoặc halo- $C_{1-8}alkoxy$.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 được chọn một cách độc lập trong số trong số cyano, halo, hydroxyl, nitro, $C_{1-8}alkyl$, halo- $C_{1-8}alkyl$, hydroxyl- $C_{1-8}alkyl$, $C_{1-8}alkoxy$, halo- $C_{1-8}alkoxy$, $C_{2-8}alkenyl$, $C_{2-8}alkynyl$, formyl, formyl-oxy, $C_{1-8}alkyl$ -carbonyl, halo- $C_{1-8}alkyl$ -carbonyl, $C_{1-8}alkyl$ -thio, halo- $C_{1-8}alkyl$ -thio, amino, $C_{1-8}alkyl$ -carbonyl, $C_{1-8}alkoxy$ -carbonyl, amino-carbonyl, $C_{1-8}alkyl$ -amino-carbonyl, amino- $C_{1-8}alkyl$, ($C_{1-8}alkyl$)₂-amino- $C_{1-8}alkyl$ -amino, hydroxyl- $C_{1-8}alkyl$ -amino, hydroxyl-imino- $C_{1-8}alkyl$, C_{1-}

alkyl-sulfonyl, $B(OR_8)_2$, C_{3-14} xycloalkyl, heteoxycyl, aryl hoặc heteoaryl, trong đó C_{3-14} xycloalkyl, heteoxycyl, aryl và heteoaryl được thế một cách tùy ý bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế halo hoặc C_{1-8} alkyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 được chọn một cách độc lập trong số trong số xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, halo- C_{1-8} alkoxy, C_{2-8} alkenyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkynyl, carboxyl, formyl, formyl-oxy, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, halo- C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-thio, halo- C_{1-8} alkyl-thio, amino, C_{1-8} alkyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-oxy, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-oxy- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, halo- C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino- C_{1-8} alkyl, amino-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-amino-cacbonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-amino- C_{1-8} alkyl, amino- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino- C_{1-8} alkyl, amino- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino- C_{1-8} alkyl-amino, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl-amino, imino- C_{1-8} alkyl, hydroxyl-imino- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-imino- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkyl-sulfonyl, halo- C_{1-8} alkyl-sulfonyl, amino-sulfonyl, C_{1-8} alkyl-amino-sulfonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-sulfonyl hoặc $B(OR_8)_2$.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 được chọn một cách độc lập trong số trong số xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, halo- C_{1-8} alkoxy, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, formyl, formyl-oxy, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, halo- C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-thio, halo- C_{1-8} alkyl-thio, amino, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, amino-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-amino-cacbonyl, amino- C_{1-8} alkyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino- C_{1-8} alkyl-amino, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino, hydroxyl-imino- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkyl-sulfonyl, C_{1-8} alkyl-amino-sulfonyl hoặc $B(OR_8)_2$.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 được chọn một cách độc lập trong số trong số C_{3-14} xycloalkyl, heteoxycyl, aryl hoặc heteoaryl, trong đó C_{3-14} xycloalkyl, heteoxycyl, aryl và heteoaryl được thế một cách tùy ý bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế halo hoặc C_{1-8} alkyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 được chọn một cách độc lập trong số trong số C_{3-14} xycloalkyl hoặc heteoxycyl, trong đó mỗi C_{3-14} xycloalkyl và heteoxycyl tùy ý được thể bằng hai phần tử thể C_{1-8} alkyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 là C_{3-14} xycloalkyl được thể tùy ý được chọn từ xyclopropyl; là heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số morpholinyl hoặc 1,3,2-đioxaborolanyl; aryl được thể tùy ý được chọn từ phenyl; hoặc, là heteoaryl được thể tùy ý được chọn từ 1H-pyrazolyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 là C_{3-14} xycloalkyl được thể tùy ý được chọn từ xyclopropyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 là heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số morpholinyl hoặc 1,3,2-đioxaborolanyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 là heteoxycyl được thể tùy ý được chọn trong số morpholin-4-yl hoặc 1,3,2-đioxaborolan-2-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 là aryl được thể tùy ý được chọn từ phenyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 là heteoaryl được thể tùy ý được chọn từ 1H-pyrazolyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_6 là heteoaryl được thể tùy ý được chọn từ 1H-pyrazol-1-yl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_7 là hydroxyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_7 là $(C_{1-8}alkoxy)_n$, trong đó n là một số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_8 là hydro.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I), trong đó R_8 là C_{1-8} alkyl.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số axit tự do, bazơ tự do, muối, este, hydrat, solvat, chelat, clathrat, dạng đa hình, chất đồng phân đồng vị, chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất hỗn biến của nó.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số axit tự do, bazơ tự do, muối, este, hydrat, solvat hoặc dạng đa hình của nó.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số muối, este, hydrat, solvat, chelat, clathrat, dạng đa hình, chất đồng phân đồng vị, chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất hỗn biến của nó.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số axit tự do, bazơ tự do, muối, hydrat hoặc dạng đa hình của nó.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số axit tự do, bazơ tự do, hydrat, solvat hoặc dạng đa hình của nó.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số muối, hydrat, solvat hoặc dạng đa hình của nó.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số axit tự do, bazơ tự do hoặc muối của nó.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số axit tự do hoặc bazơ tự do của nó.

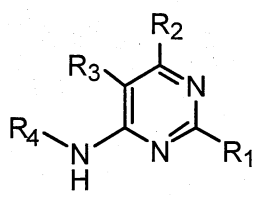
Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số muối của nó.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số dạng đa hình của nó.

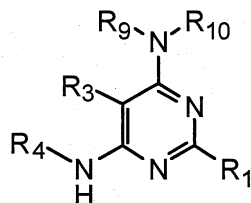
Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) có tính được dụng.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được phân lập.

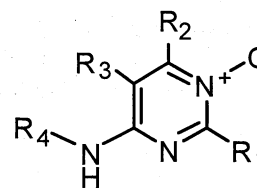
Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức (II), Công thức (III) hoặc Công thức (IV):



Công thức (II),



Công thức (III) hoặc



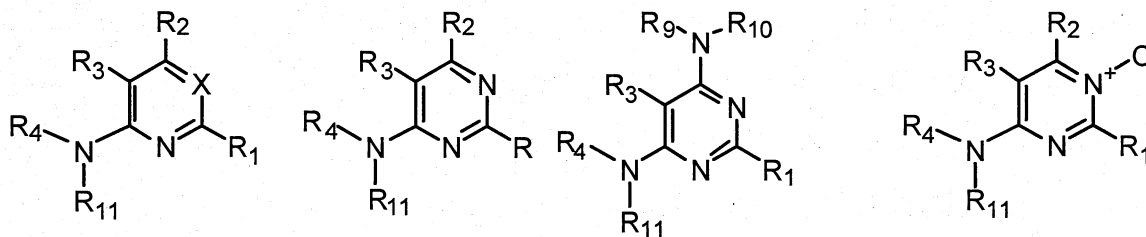
Công thức (IV)

hoặc dạng của nó, trong đó:

R_9 và R_{10} độc lập là hydro, hydroxyl, C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, amino-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-amino-cacbonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-cacbonyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, amino-sulfonyl, C_{1-8} alkyl-amino-sulfonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-sulfonyl hoặc $P(O)(R_7)_2$.

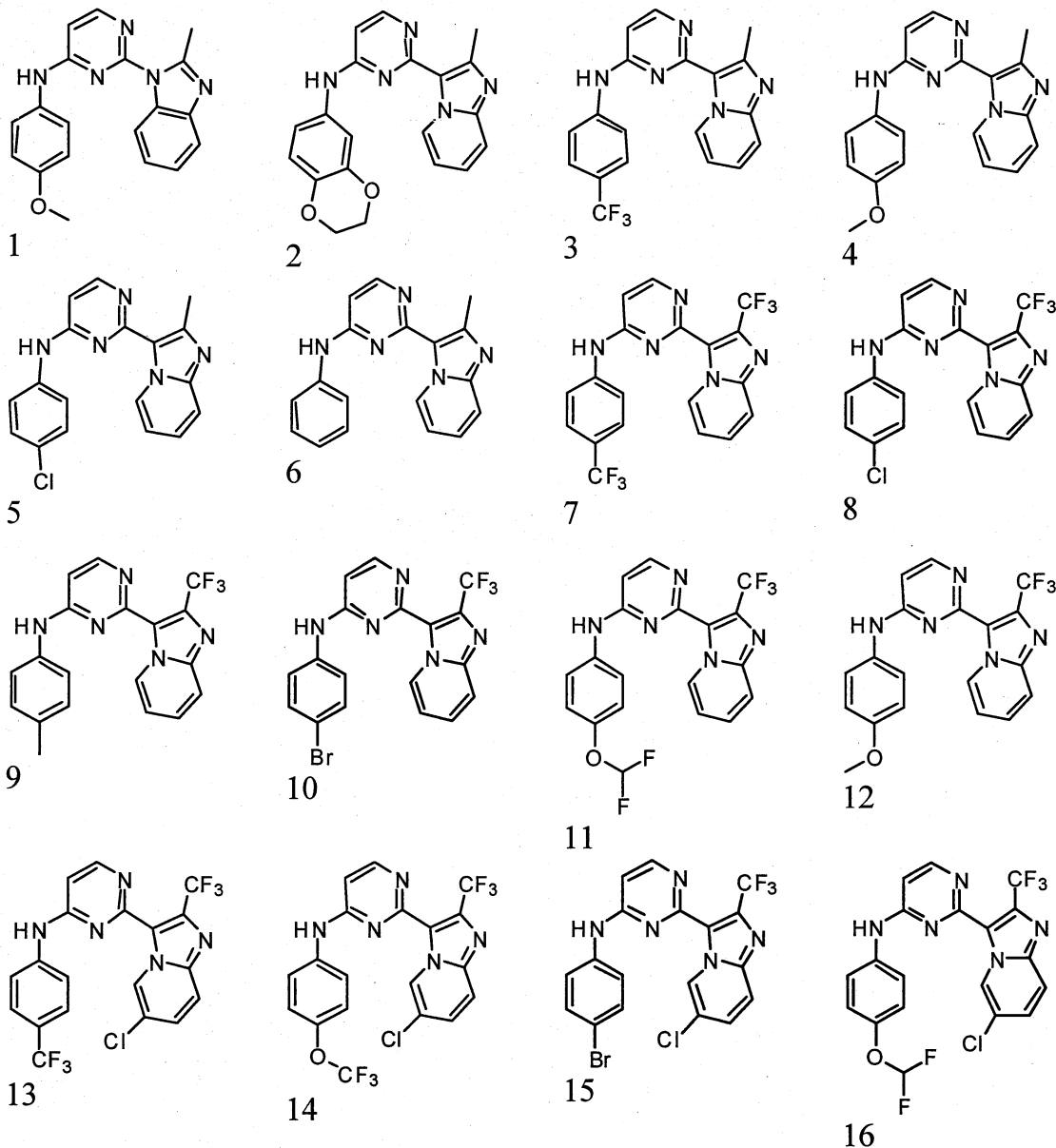
Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (III), trong đó một trong số R_9 và R_{10} là hydro và nhóm còn lại là hydroxyl, C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, amino-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-amino-cacbonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-cacbonyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, amino-sulfonyl, C_{1-8} alkyl-amino-sulfonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-sulfonyl hoặc $P(O)(R_7)_2$.

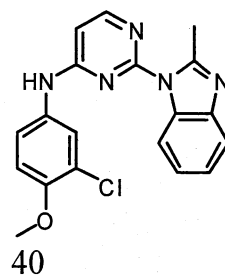
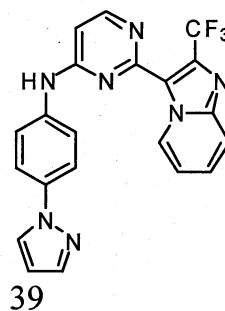
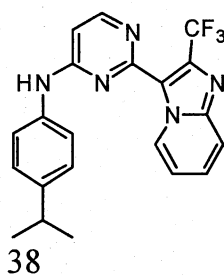
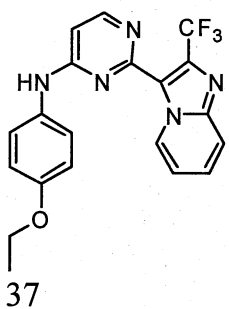
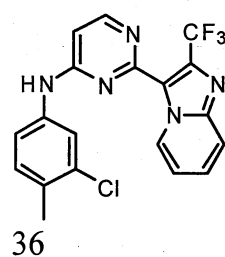
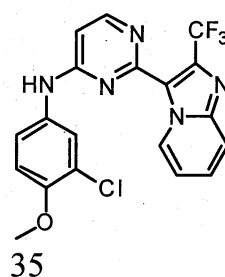
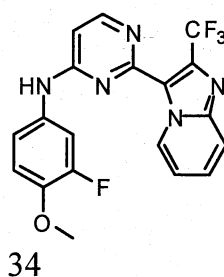
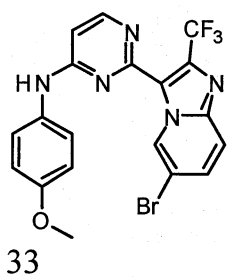
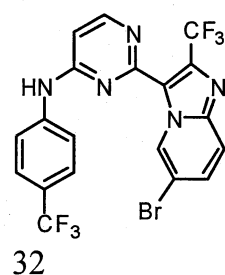
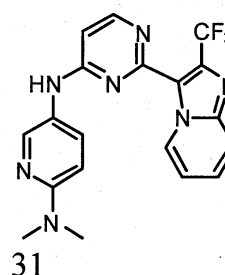
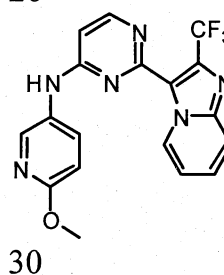
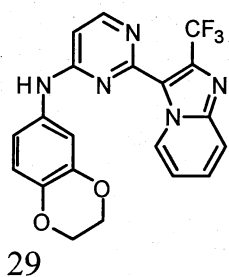
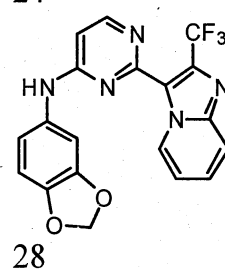
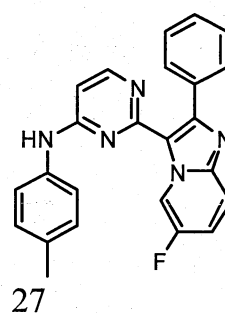
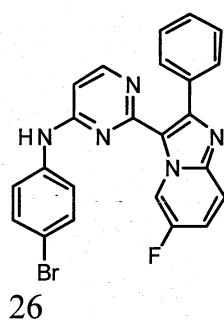
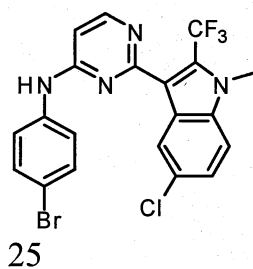
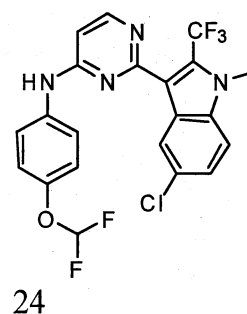
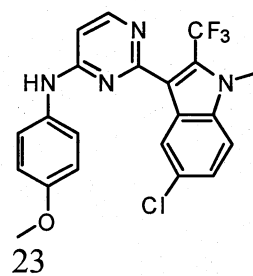
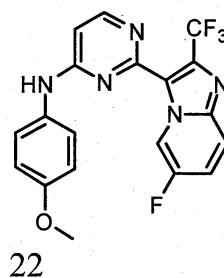
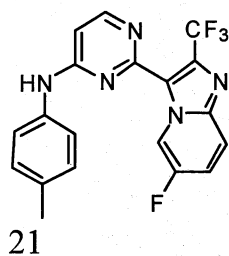
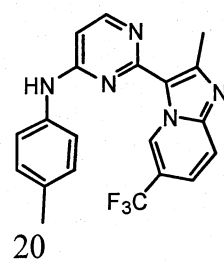
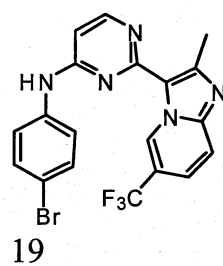
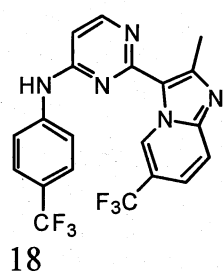
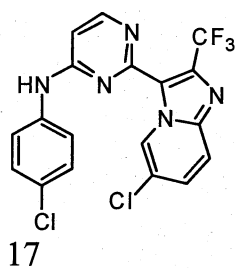
Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức (Ia), Công thức (IIa), Công thức (IIIa) hoặc Công thức (IVa):

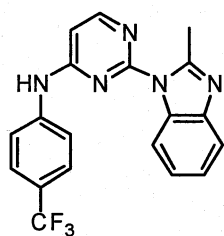


Công thức (Ia), Công thức (IIa), Công thức (IIIa) hoặc Công thức (IVa) hoặc dạng của nó, trong đó R_2 , R_3 , R_9 , R_{10} hoặc R_{11} độc lập là đơteri.

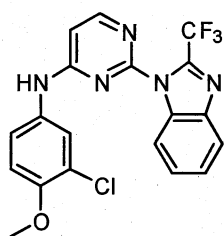
Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được chọn từ nhóm gồm:



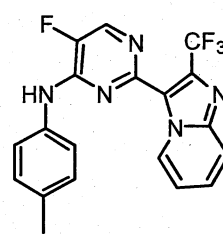




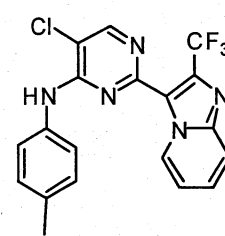
41



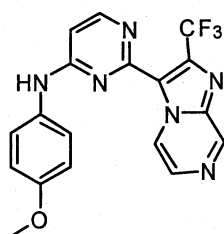
42



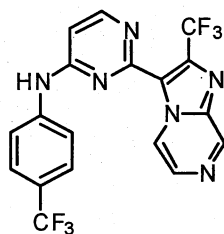
43



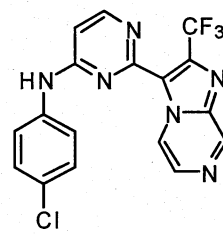
44



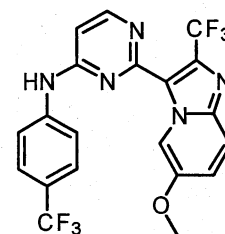
45



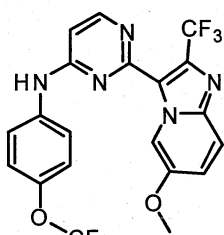
46



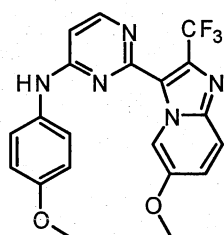
47



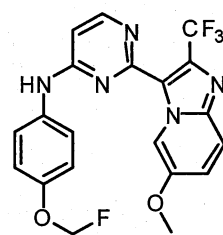
48



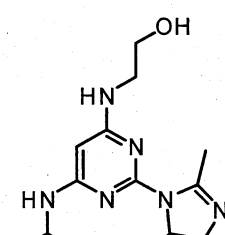
49



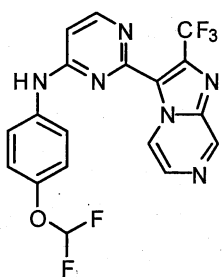
50



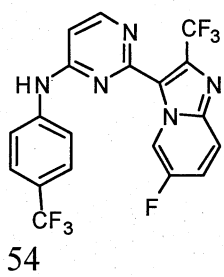
51



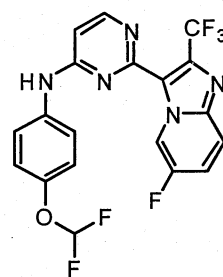
52



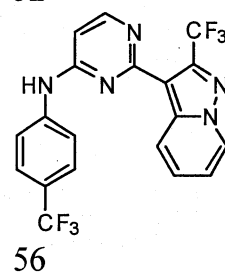
53



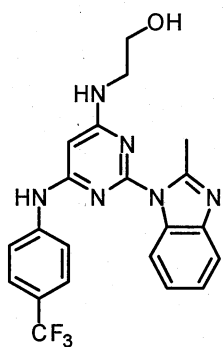
54



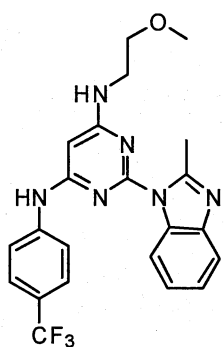
55



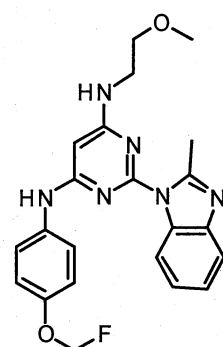
56



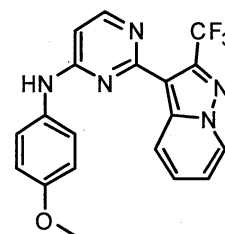
57



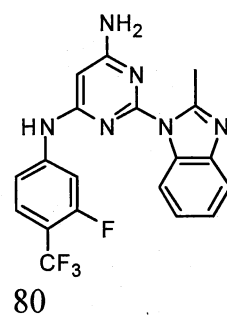
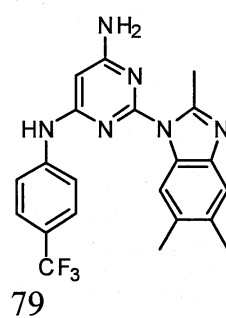
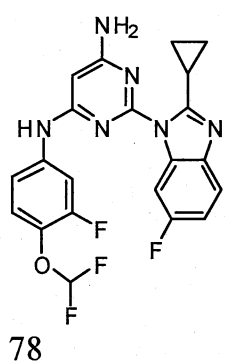
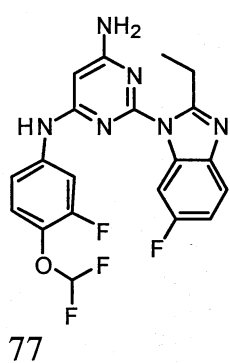
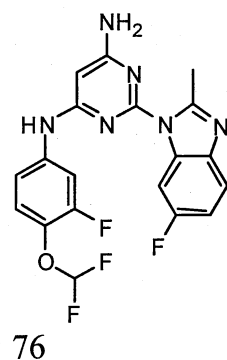
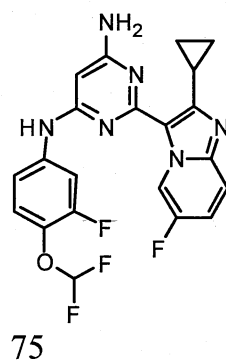
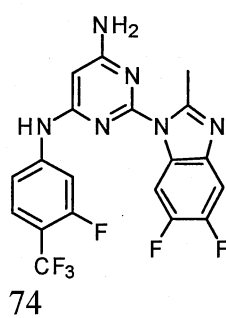
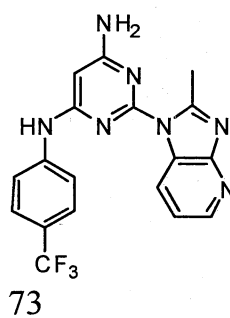
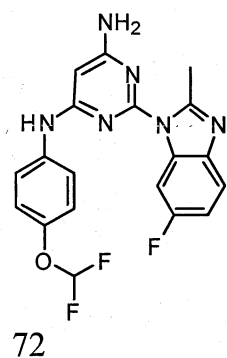
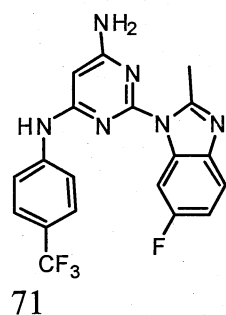
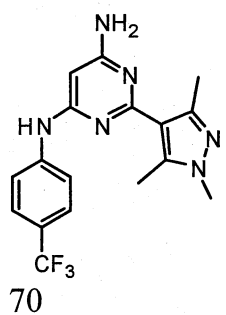
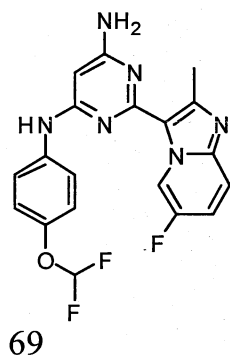
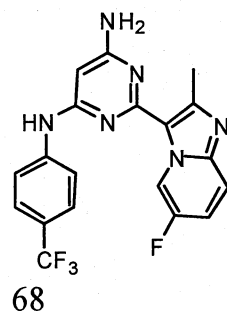
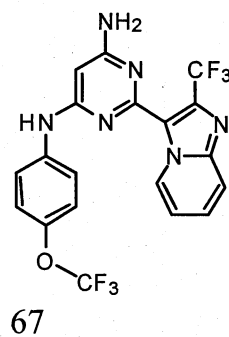
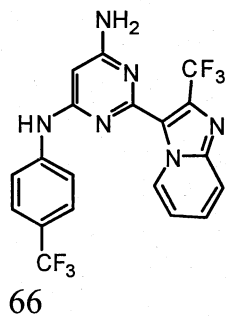
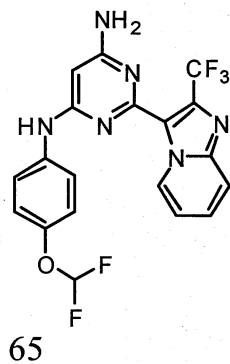
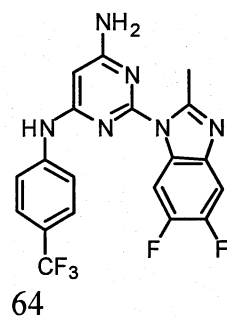
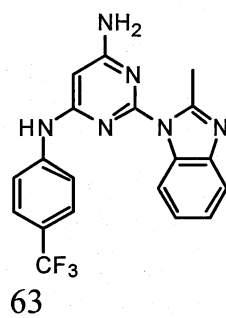
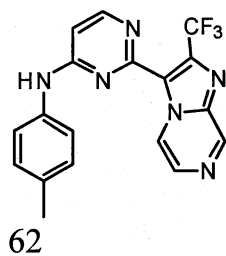
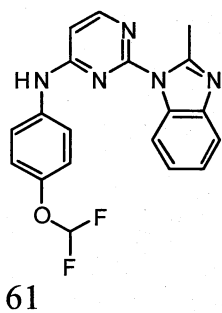
58

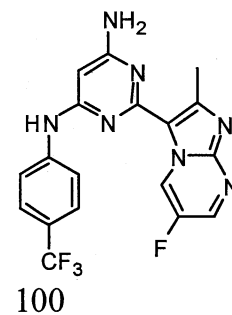
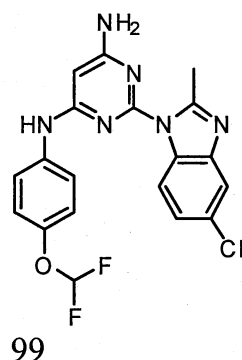
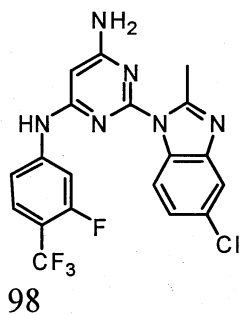
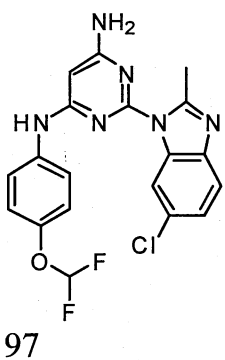
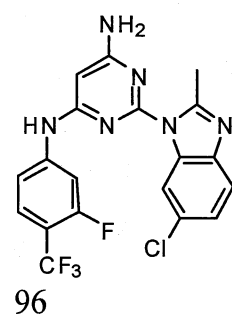
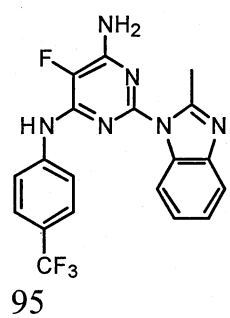
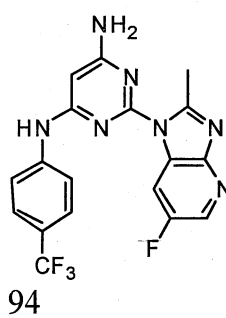
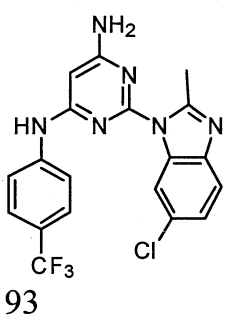
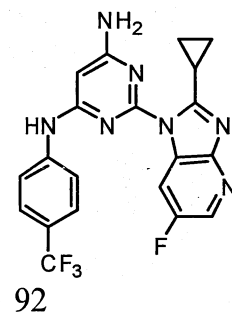
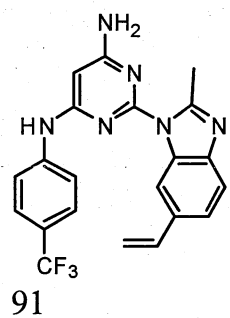
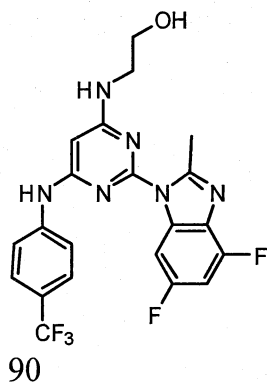
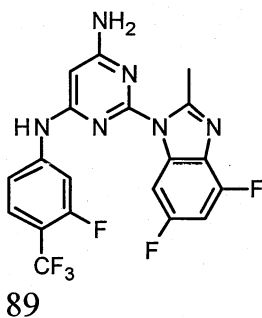
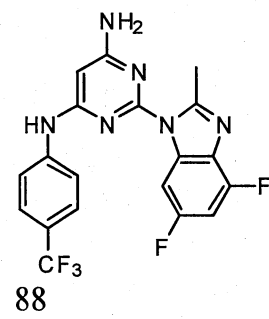
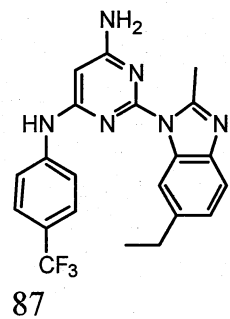
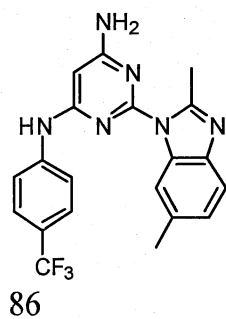
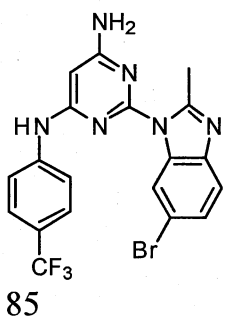
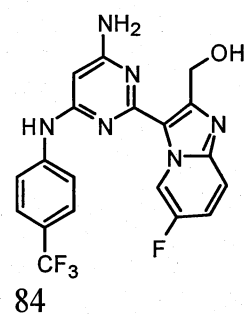
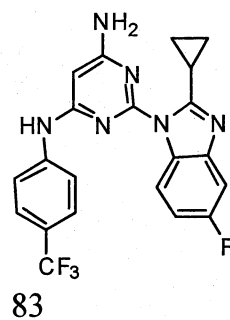
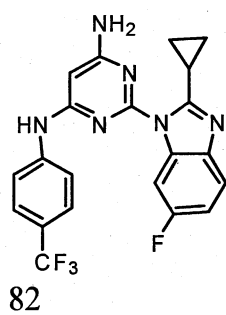
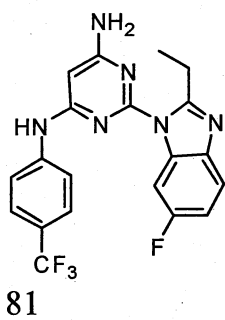


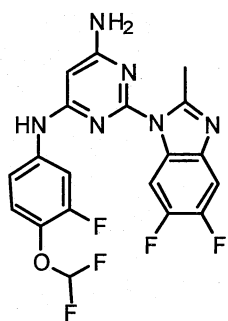
59



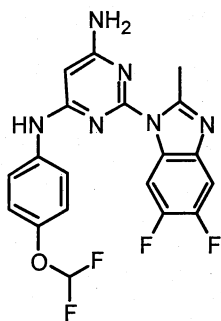
60



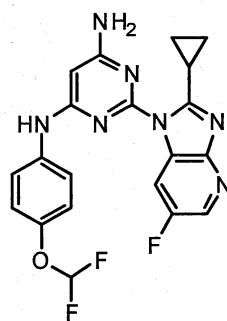




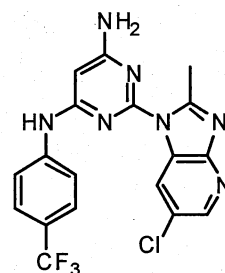
101



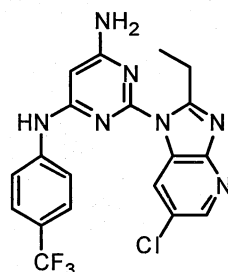
102



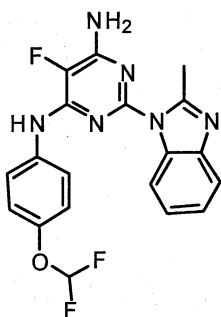
103



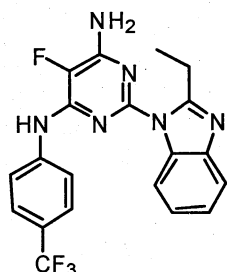
104



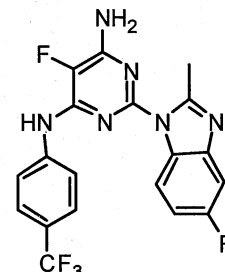
105



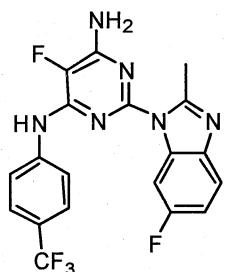
106



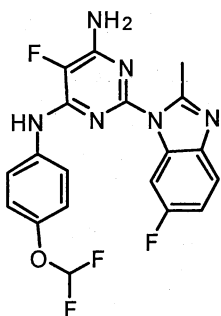
107



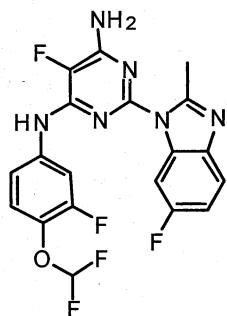
108



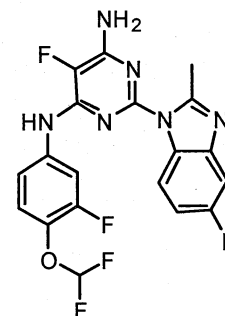
109



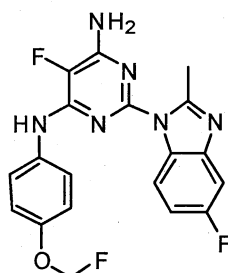
110



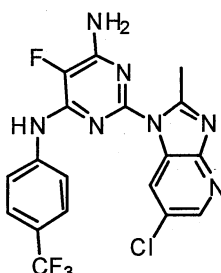
111



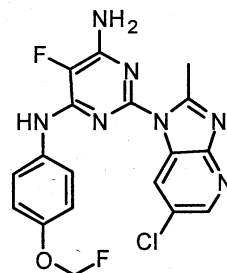
112



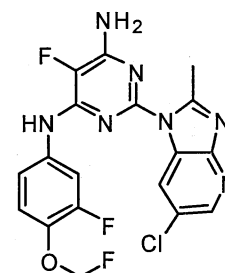
113



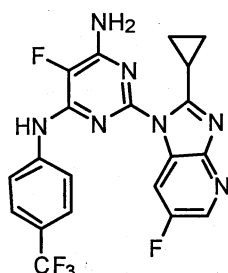
114



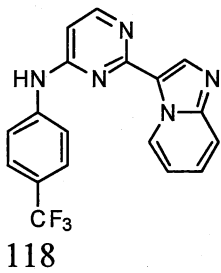
115



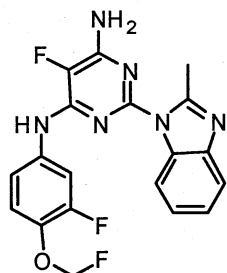
116



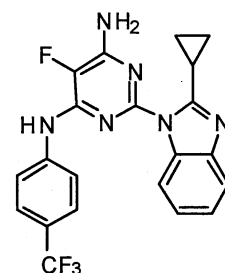
117



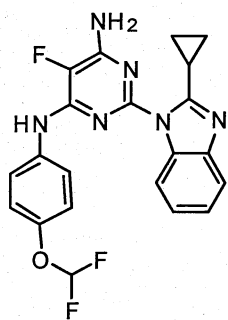
118



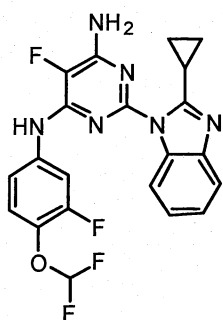
119



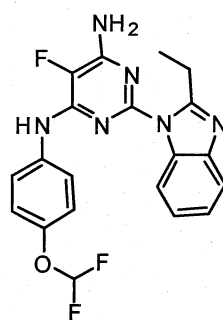
120



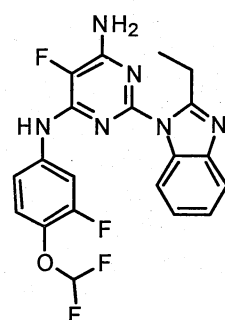
121



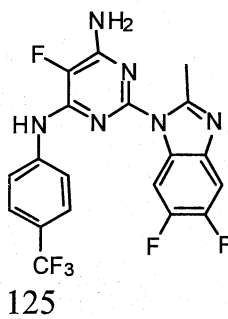
122



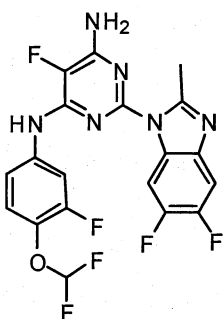
123



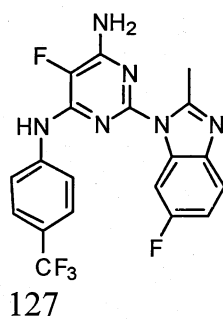
124



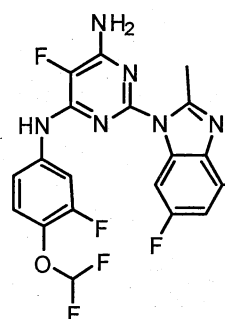
125



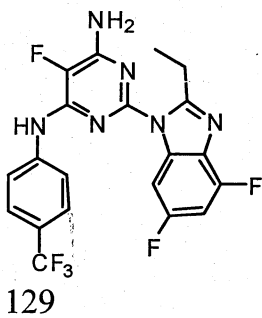
126



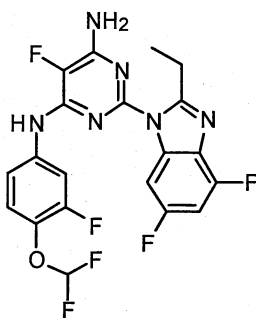
127



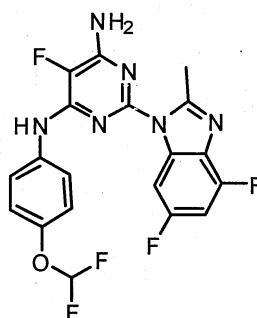
128



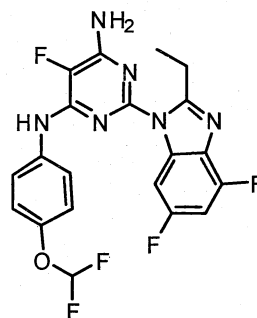
129



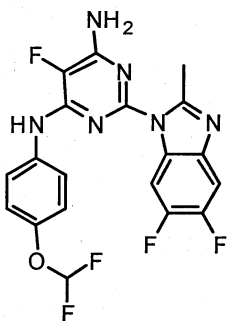
130



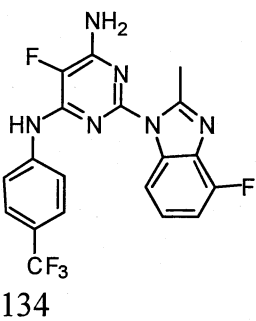
131



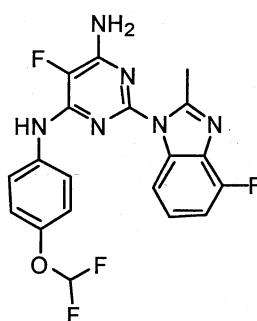
132



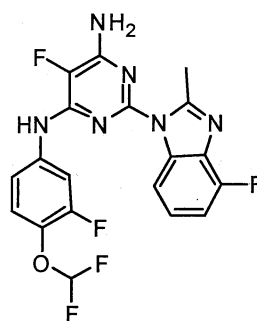
133



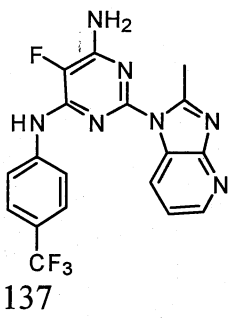
134



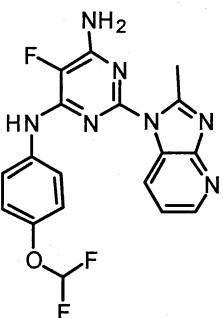
135



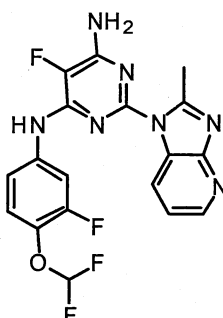
136



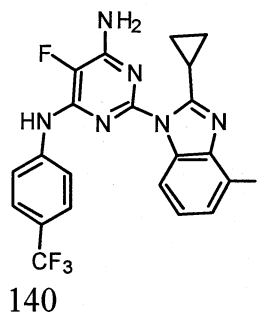
137



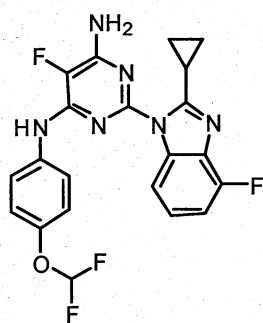
138



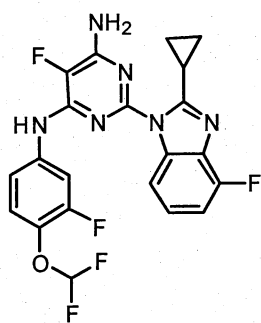
139



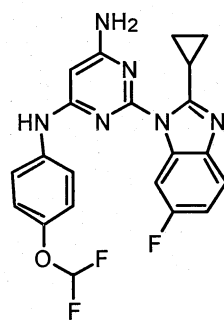
140



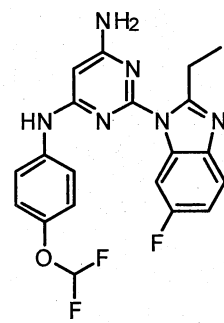
141



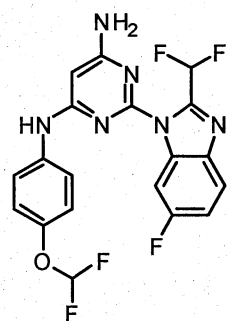
142



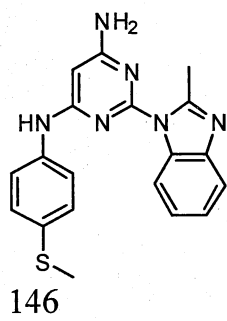
143



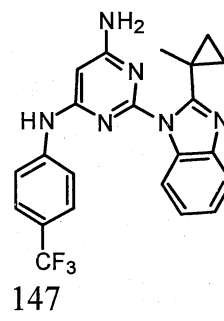
144



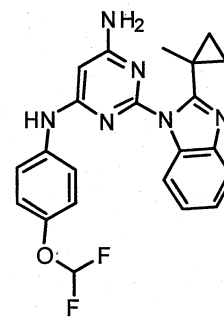
145



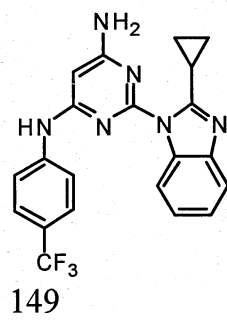
146



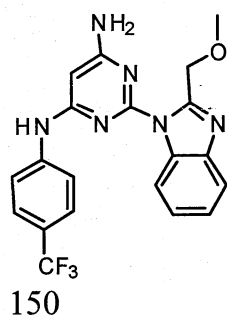
147



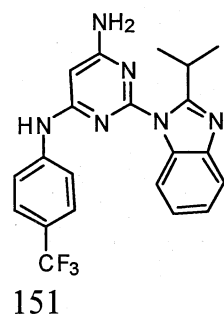
148



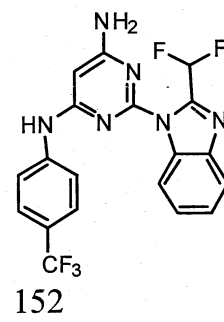
149



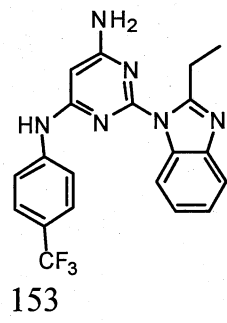
150



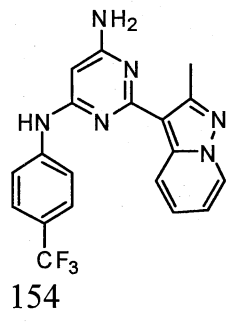
151



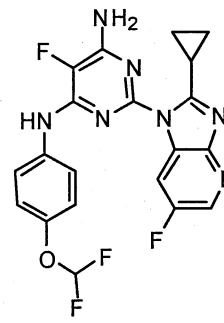
152



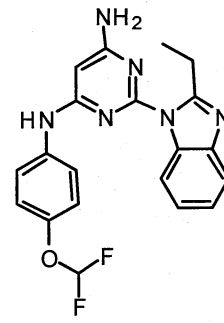
153



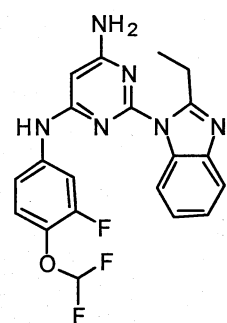
154



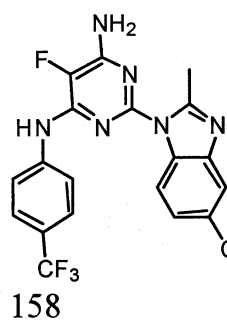
155



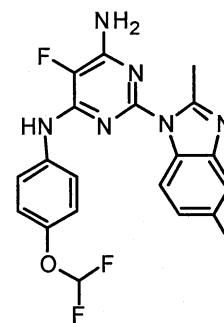
156



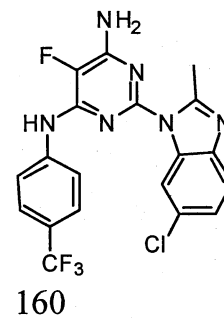
157



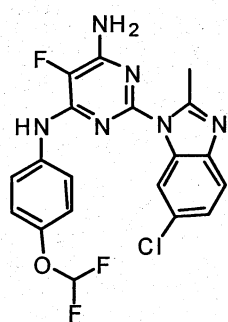
158



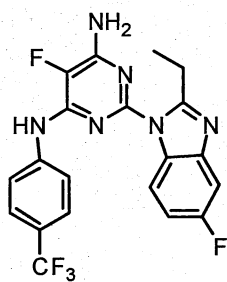
159



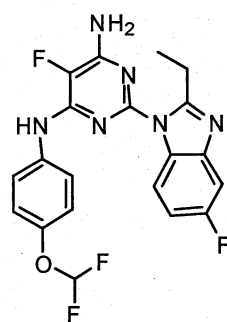
160



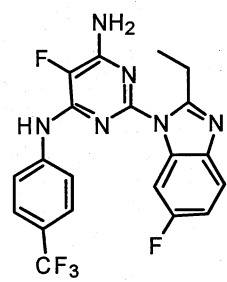
161



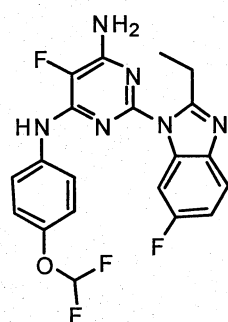
162



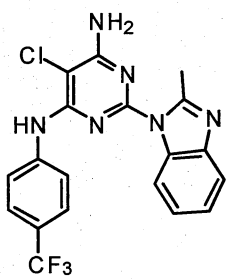
163



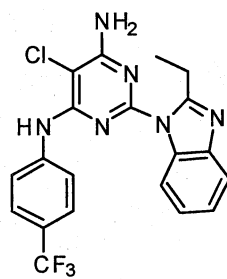
164



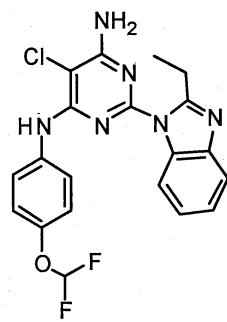
165



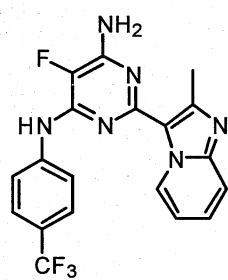
166



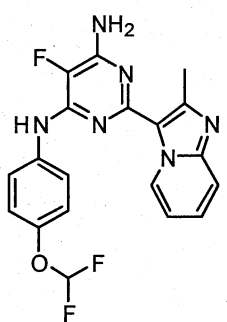
167



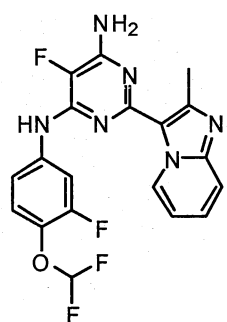
168



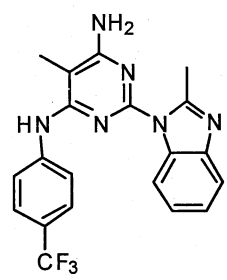
169



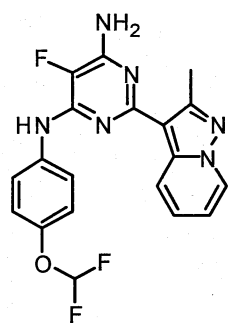
170



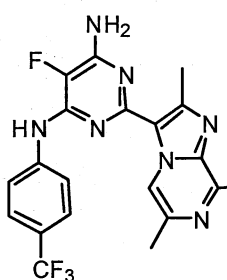
171



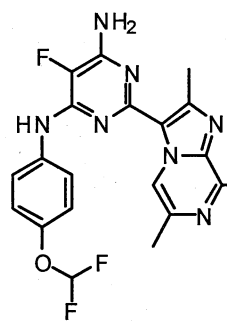
172



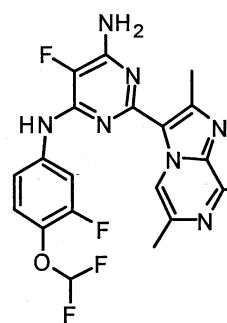
173



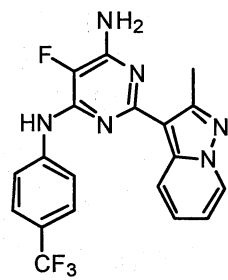
174



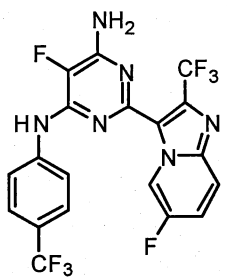
175



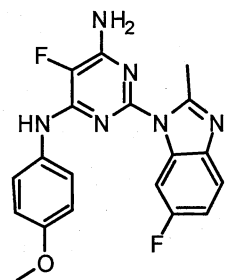
176



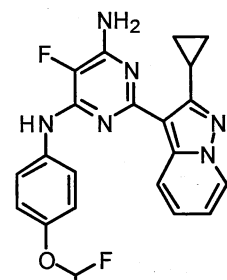
177



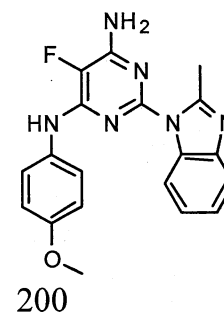
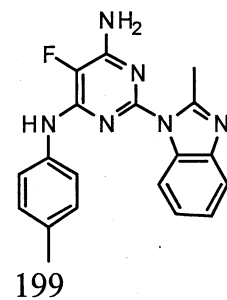
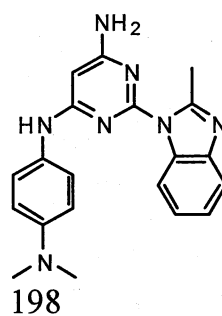
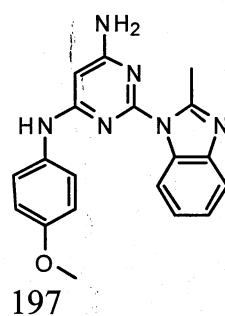
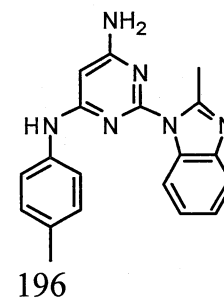
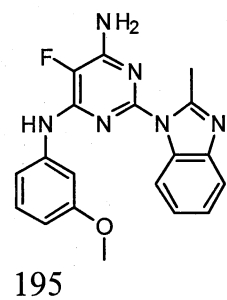
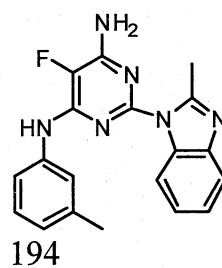
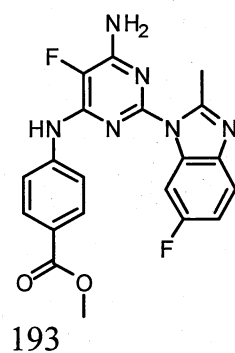
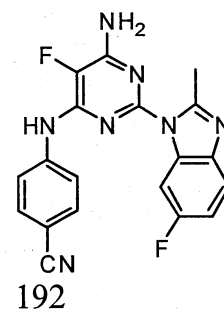
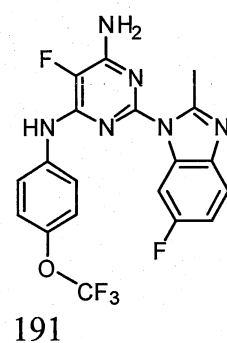
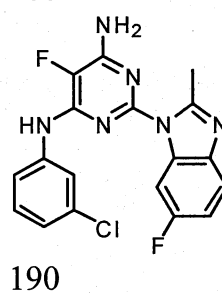
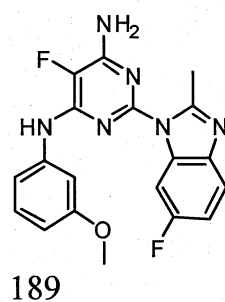
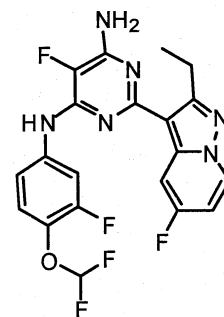
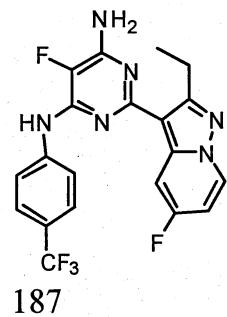
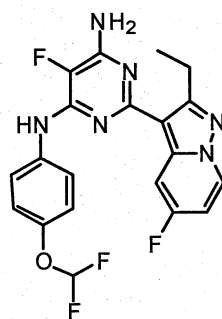
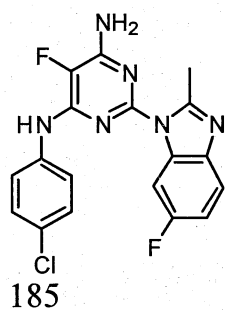
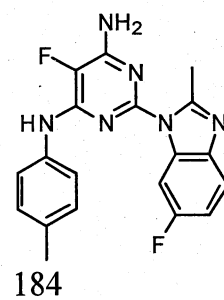
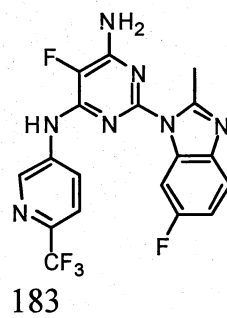
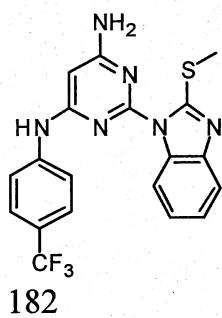
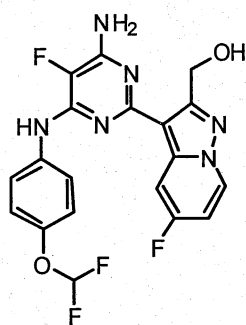
178

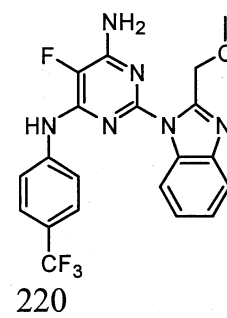
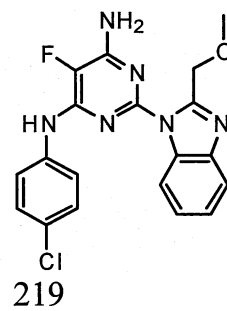
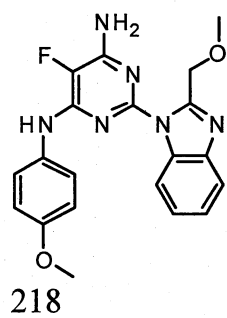
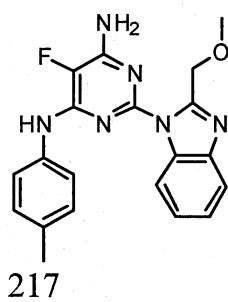
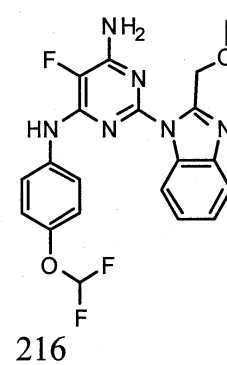
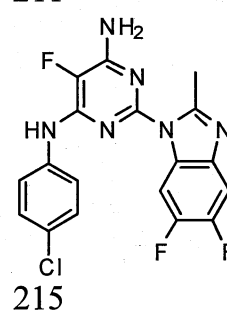
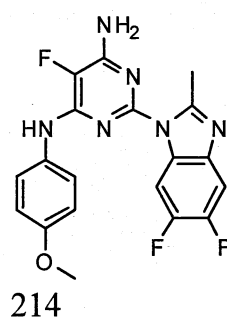
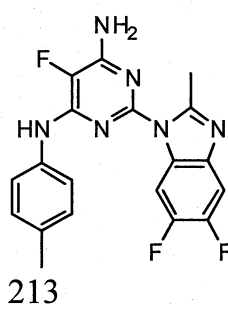
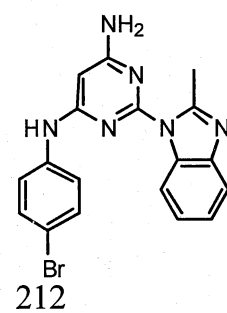
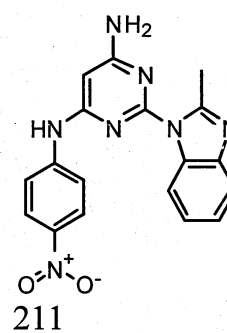
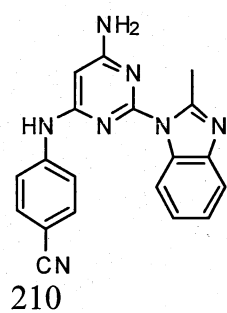
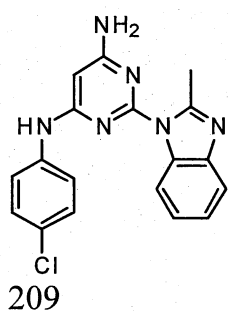
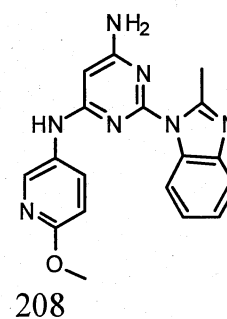
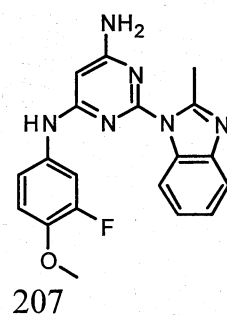
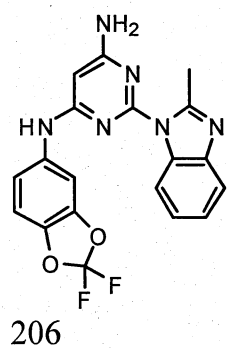
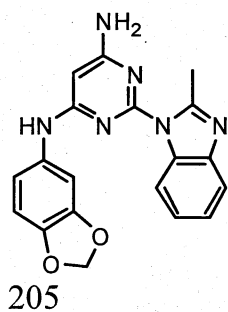
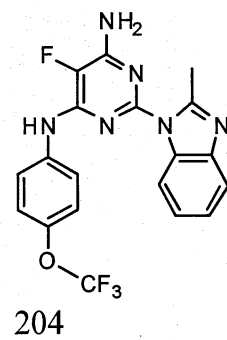
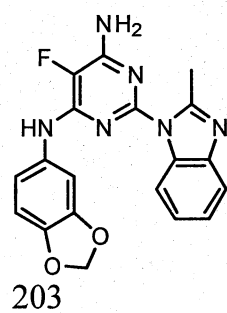
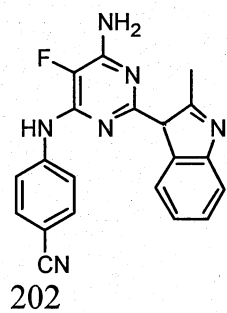
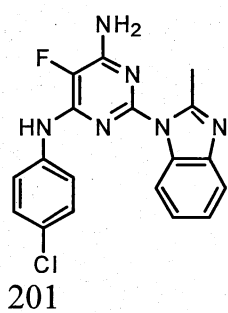


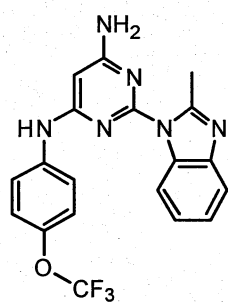
179



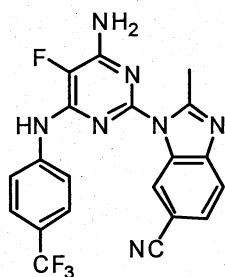
180



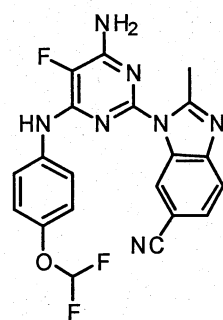




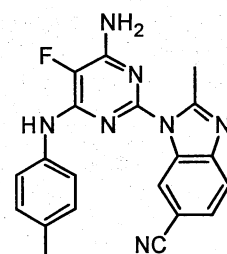
221



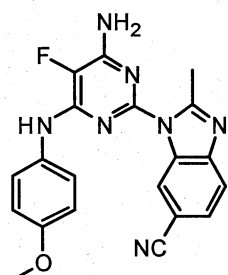
222



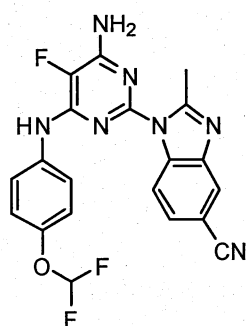
223



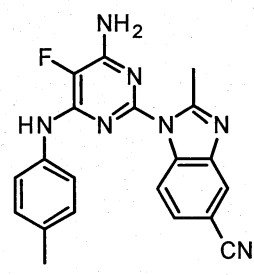
224



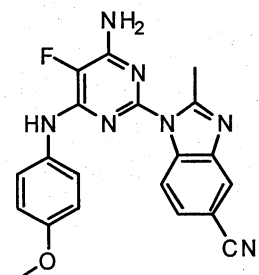
225



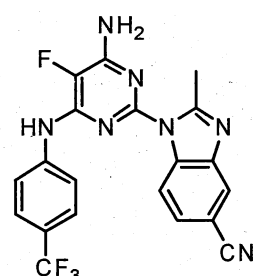
226



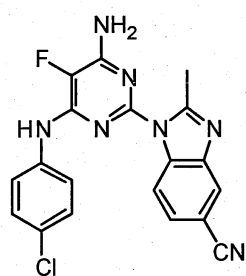
227



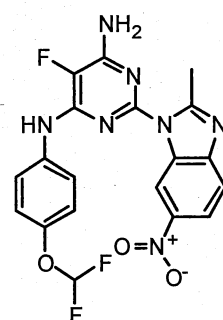
228



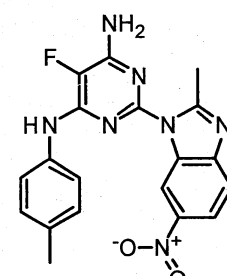
229



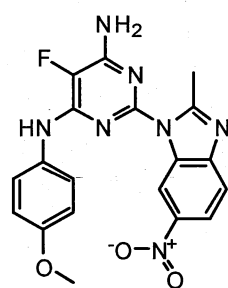
230



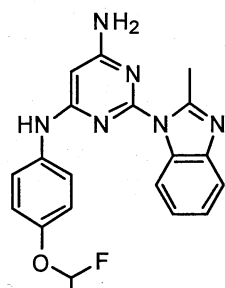
231



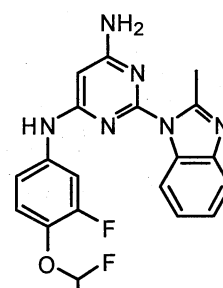
232



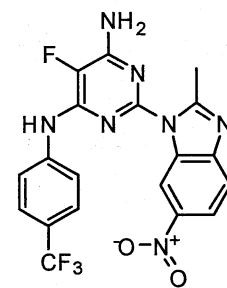
233



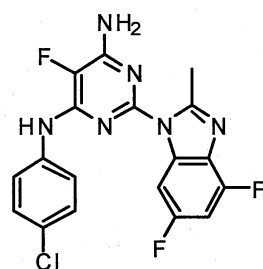
234



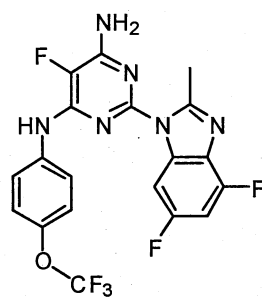
235



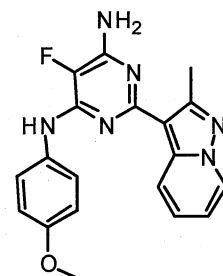
236



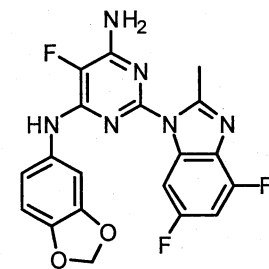
237



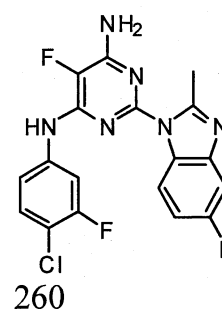
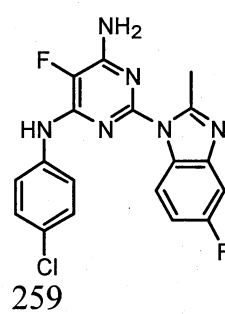
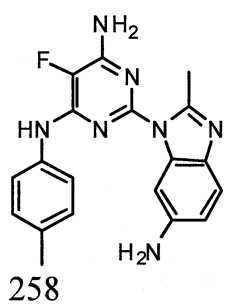
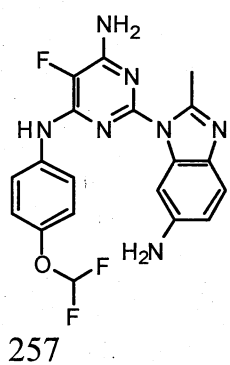
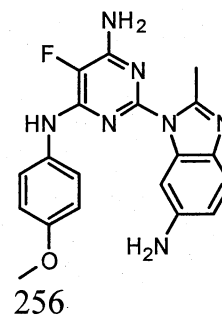
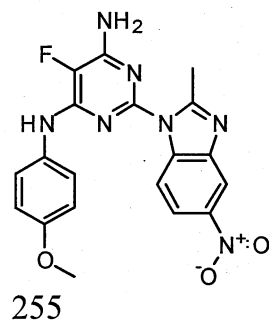
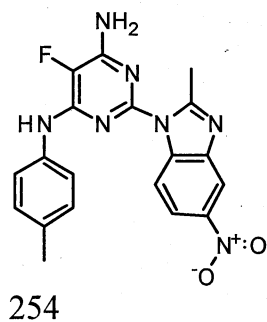
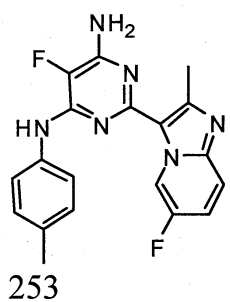
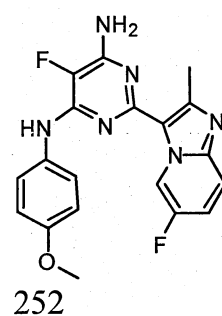
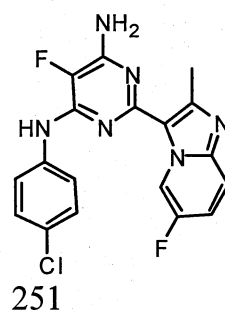
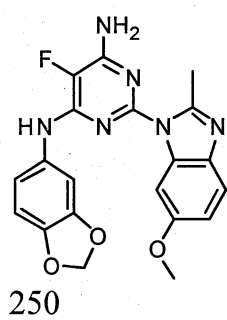
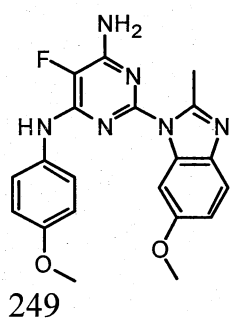
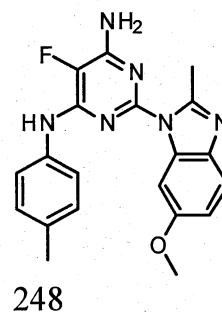
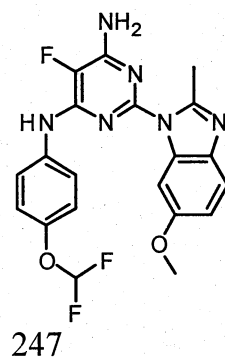
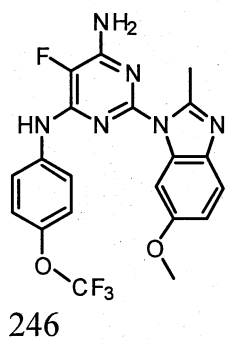
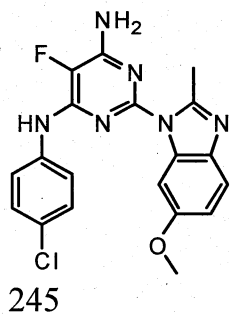
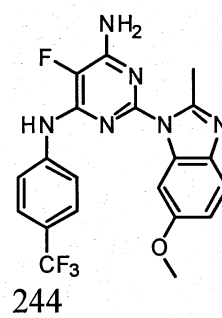
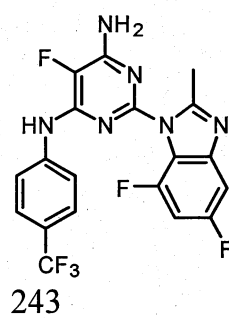
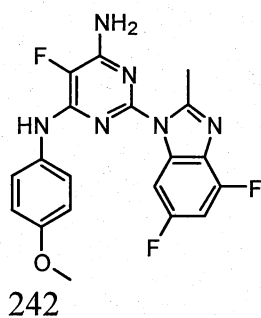
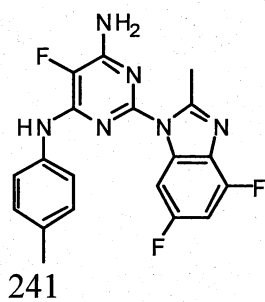
238

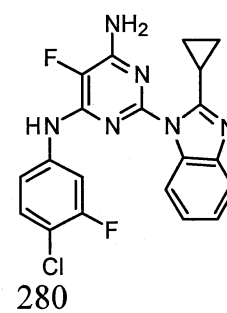
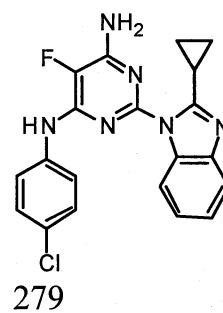
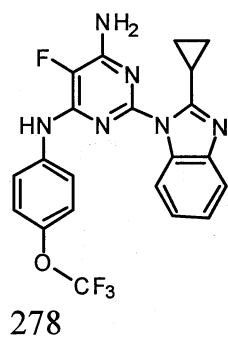
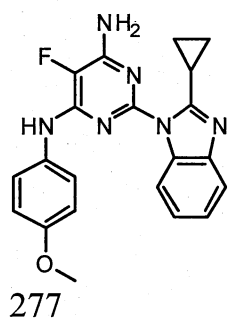
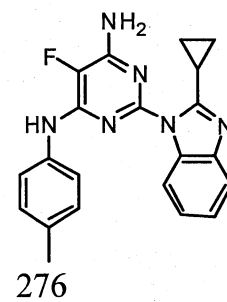
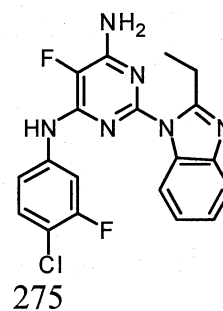
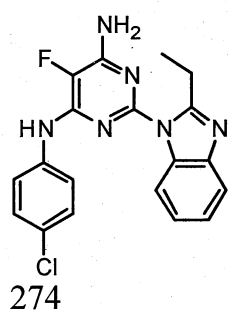
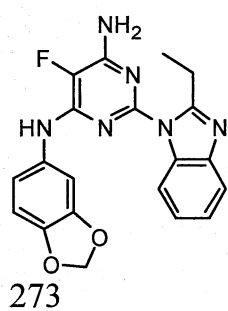
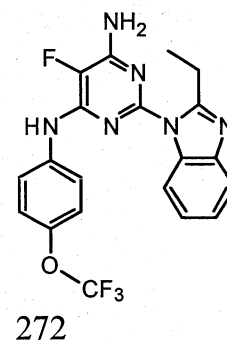
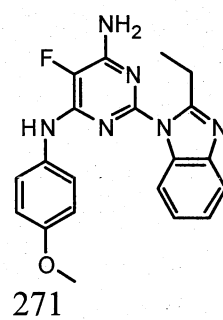
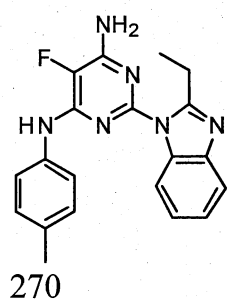
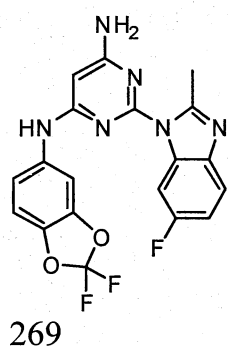
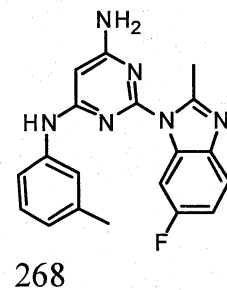
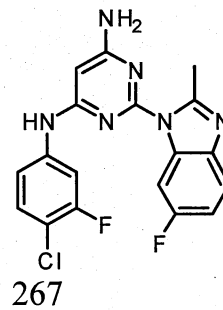
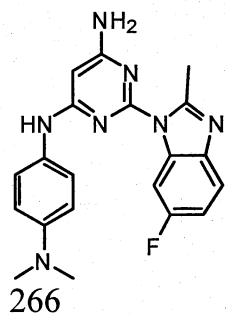
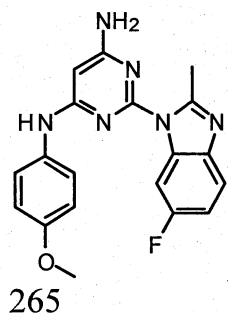
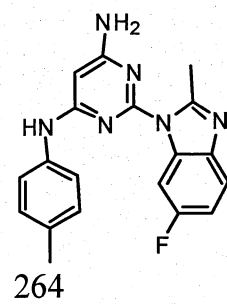
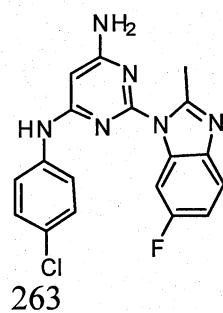
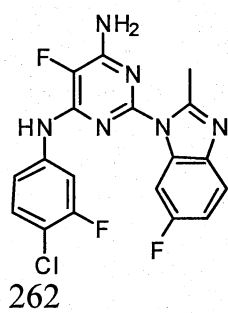
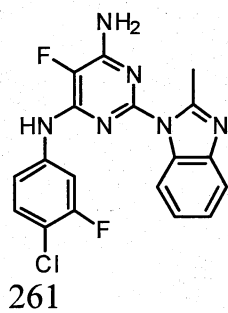


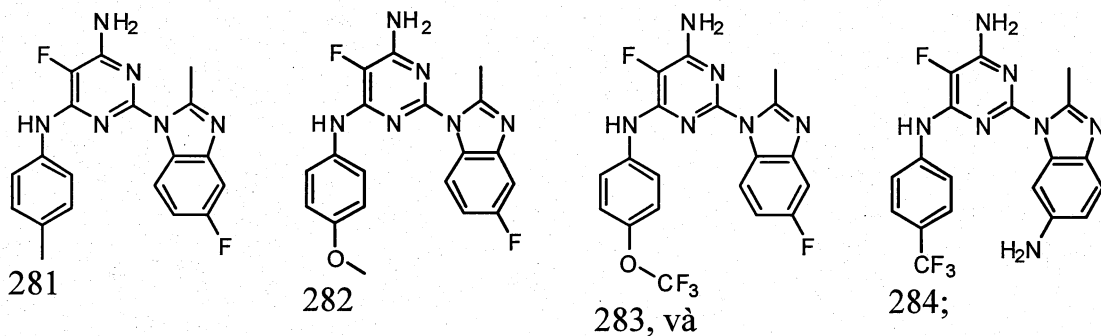
239



240







trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số muối, este, hydrat, solvat, chelat, clathrat, dạng đa hình, chất đồng phân đồng vị, chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất hỗn biến của nó.

Các phương án khác bao gồm hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được chọn từ nhóm gồm:

Hợp chất	Tên gọi
1	N-(4-metoxypheyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amin
2	N-(2,3-đihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin
3	2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin
4	N-(4-metoxypheyl)-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin
5	N-(4-clorophenyl)-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin
6	2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-phenylpyrimidin-4-amin
7	2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin
8	N-(4-clorophenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
9	N-(4-metylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
10	N-(4-bromophenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
11	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
12	N-(4-metoxypheyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
13	2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin
14	2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4-amin
15	N-(4-bromophenyl)-2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin

- 16 2-[6-cloro-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]-N-[4-(diflorometoksi)fenil]pirimidin-4-amin
- 17 N-(4-clorofenil)-2-[6-cloro-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin
- 18 2-[2-metil-6-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]-N-[4-(triflorometil)fenil]pirimidin-4-amin
- 19 N-(4-bromofenil)-2-[2-metil-6-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin
- 20 N-(4-metilfenil)-2-[2-metil-6-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin
- 21 2-[6-floro-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]-N-(4-metilfenil)pirimidin-4-amin
- 22 2-[6-floro-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]-N-(4-metoksifenil)pirimidin-4-amin
- 23 2-[5-cloro-1-metil-2-(triflorometil)-1H-indol-3-yl]-N-(4-metoksifenil)pirimidin-4-amin
- 24 2-[5-cloro-1-metil-2-(triflorometil)-1H-indol-3-yl]-N-[4-(diflorometoksi)fenil]pirimidin-4-amin
- 25 N-(4-bromofenil)-2-[5-cloro-1-metil-2-(triflorometil)-1H-indol-3-yl]pirimidin-4-amin
- 26 N-(4-bromofenil)-2-(6-floro-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-yl)pirimidin-4-amin
- 27 2-(6-floro-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-yl)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4-amin
- 28 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin
- 29 N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin
- 30 N-(6-metoksipiridin-3-yl)-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin
- 31 N²,N²-dimetil-N⁵-{2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-yl}piridin-2,5-diamin
- 32 2-[6-bromo-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]-N-[4-(triflorometil)fenil]pirimidin-4-amin
- 33 2-[6-bromo-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]-N-(4-metoksifenil)pirimidin-4-amin
- 34 N-(3-floro-4-metoksifenil)-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin
- 35 N-(3-cloro-4-metoksifenil)-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin
- 36 N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin
- 37 N-(4-etoksifenil)-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin
- 38 N-[4-(propan-2-yl)fenil]-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin

- 39 N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 40 N-(3-cloro-4-metoxiphenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amin
- 41 2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin
- 42 N-(3-cloro-4-metoxiphenyl)-2-[2-(triflorometyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4-amin
- 43 5-floro-N-(4-metylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 44 5-cloro-N-(4-metylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 45 N-(4-metoxiphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 46 2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin
- 47 N-(4-clorophenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 48 2-[6-metoxi-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin
- 49 2-[6-metoxi-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4-amin
- 50 N-(4-metoxiphenyl)-2-[6-metoxi-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 51 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[6-metoxi-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 52 2-{[6-{[4-(diflorometoxy)phenyl]amino}-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}etanol
- 53 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 54 2-[6-floro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin
- 55 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[6-floro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 56 N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 57 2-{[2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl]amino}etanol
- 58 N⁴-(2-metoxietyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N⁶-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 59 N⁴-[4-(diflorometoxy)phenyl]-N⁶-(2-metoxietyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 60 N-(4-metoxiphenyl)-2-[2-(triflorometyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 61 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amin

- 62 N-(4-methylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amin
- 63 2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 64 2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 65 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4,6-diamin
- 66 2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 67 N-[4-(triflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4,6-diamin
- 68 2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 69 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 70 N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 71 2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 72 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 73 2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 74 2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 75 2-(2-xyklopropyl-6-floimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 76 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 77 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 78 2-(2-xyklopropyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 79 N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-(2.5.6-trimetyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 80 N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 81 2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 82 2-(2-xyklopropyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 83 2-(2-xyklopropyl-5-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 84 [3-(4-amino-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino})pyrimidin-2-yl]-6-floimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]metanol

- 85 2-(6-bromo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 86 2-(2,6-dimetyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 87 2-(6-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 88 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 89 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 90 2-{[2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl]amino}etanol
- 91 2-(6-etenyl-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 92 2-(2-xyklopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 93 2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 94 2-(6-floro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 95 5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 96 2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 97 2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 98 2-(5-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 99 2-(5-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 100 2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 101 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 102 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 103 2-(2-xyklopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 104 2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 105 2-(6-cloro-2-etyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 106 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 107 2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin

- 108 5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 109 5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 110 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 111 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 112 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 113 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 114 2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 115 2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 116 2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 117 2-(2-xyklopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 118 2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin
- 119 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 120 2-(2-xyklopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 121 2-(2-xyklopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 122 2-(2-xyklopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 123 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 124 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 125 2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 126 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 127 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 128 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 129 2-(2-etyl-4,6-difloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 130 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-4,6-difloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin

- 131 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 132 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-4,6-difloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 133 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 134 5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 135 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 136 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 137 5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 138 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 139 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 140 2-(2-xyclopropyl-4-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 141 2-(2-xyclopropyl-4-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 142 2-(2-xyclopropyl-4-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 143 2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 144 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 145 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[2-(diflorometyl)-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-diamin
- 146 2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(metylsulfanyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 147 2-[2-(1-metylxcyclopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 148 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[2-(1-metylxcyclopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-diamin
- 149 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 150 2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 151 2-[2-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 152 2-[2-(diflorometyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 153 2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin

- 154 2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 155 2-(2-cyclopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 156 N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 157 N-[4-(difluoromethoxy)-3-florophenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 158 2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 159 2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 160 2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 161 2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 162 2-(2-ethyl-5-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 163 N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-5-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 164 2-(2-ethyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 165 N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 166 5-cloro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 167 5-cloro-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 168 5-cloro-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 169 5-floro-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 170 N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 171 N-[4-(difluoromethoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 172 5-metil-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 173 N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metilpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 174 5-floro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2,6,8-trimetylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 175 N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-floro-2-(2,6,8-trimetylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 176 N-[4-(difluoromethoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2,6,8-trimetylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin

- 177 5-floro-2-(2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 178 5-floro-2-[6-floro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 179 5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 180 2-(2-xyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 181 [3-(4-amino-6-{[4-(diflorometoxy)phenyl]amino}-5-floropyrimidin-2-yl)-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]metanol
- 182 2-[2-(metylsulfanyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 183 5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[6-(triflorometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-4,6-diamin
- 184 5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 185 N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 186 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 187 2-(2-etyl-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 188 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 189 5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 190 N-(3-clorophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 191 5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 192 4-{[6-amino-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitril
- 193 metyl 4-{[6-amino-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzoat
- 194 5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 195 5-floro-N-(3-metoxiphenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 196 2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 197 N-(4-metoxiphenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 198 N-[4-(dimetylamino)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 199 5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin

- 200 5-floro-N-(4-metoxiphenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 201 N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 202 4-{[6-amino-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitril
- 203 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 204 5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 205 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 206 N-(2,2-difloro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 207 N-(3-floro-4-metoxiphenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 208 N-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 209 N-(4-clorophenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 210 4-{[6-amino-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitril
- 211 2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-nitrophenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 212 N-(4-bromophenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 213 2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 214 2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 215 N-(4-clorophenyl)-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 216 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-diamin
- 217 5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 218 5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 219 N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-diamin
- 220 5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 221 2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 222 1-(4-amino-5-floro-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-6-cacbonitril

- 223 1-(4-amino-6-{[4-(diflorometoxy)phenyl]amino}-5-floropyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-6-cacbonitril
- 224 1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-6-cacbonitril
- 225 1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metoxypheñyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-6-cacbonitril
- 226 1-(4-amino-6-{[4-(diflorometoxy)phenyl]amino}-5-floropyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-5-cacbonitril
- 227 1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-5-cacbonitril
- 228 1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metoxypheñyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-5-cacbonitril
- 229 1-(4-amino-5-floro-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-5-cacbonitril
- 230 1-{4-amino-6-[(4-clorophenyl)amino]-5-floropyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-5-cacbonitril
- 231 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 232 5-floro-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 233 5-floro-N-(4-metoxypheñyl)-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 234 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 235 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 236 5-floro-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 237 N-(4-clorophenyl)-2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 238 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 239 5-floro-N-(4-metoxypheñyl)-2-(2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin
- 240 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin
- 241 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 242 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxypheñyl)pyrimidin-4,6-diamin
- 243 2-(5,7-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 244 5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin
- 245 N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin

- 246 5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxo)fenil]pirimidin-4,6-diamin
- 247 N-[4-(diflorometoxo)fenil]-5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4,6-diamin
- 248 5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenil)pirimidin-4,6-diamin
- 249 5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamin
- 250 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4,6-diamin
- 251 N-(4-clorofenil)-5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]piridin-3-yl)pirimidin-4,6-diamin
- 252 5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]piridin-3-yl)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamin
- 253 5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]piridin-3-yl)-N-(4-metylphenil)pirimidin-4,6-diamin
- 254 5-floro-2-(2-metyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenil)pirimidin-4,6-diamin
- 255 5-floro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4,6-diamin
- 256 2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamin
- 257 2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxo)fenil]-5-floropirimidin-4,6-diamin
- 258 2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenil)pirimidin-4,6-diamin
- 259 N-(4-clorofenil)-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4,6-diamin
- 260 N-(4-cloro-3-florofenil)-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4,6-diamin
- 261 N-(4-cloro-3-florofenil)-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4,6-diamin
- 262 N-(4-cloro-3-florofenil)-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4,6-diamin
- 263 N-(4-clorofenil)-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4,6-diamin
- 264 2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenil)pirimidin-4,6-diamin
- 265 2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamin
- 266 N-[4-(dimetilamino)fenil]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4,6-diamin
- 267 N-(4-cloro-3-florofenil)-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4,6-diamin
- 268 2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-metylphenil)pirimidin-4,6-diamin

- 269 N-(2,2-đifloro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin
- 270 2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin
- 271 2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxypheyl)pyrimidin-4,6-điamin
- 272 2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin
- 273 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin
- 274 N-(4-clorophenyl)-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin
- 275 N-(4-cloro-3-florophenyl)-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin
- 276 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin
- 277 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxypheyl)pyrimidin-4,6-điamin
- 278 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin
- 279 N-(4-clorophenyl)-2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin
- 280 N-(4-cloro-3-florophenyl)-2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin
- 281 5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin
- 282 5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxypheyl)pyrimidin-4,6-điamin
- 283 5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin, và
- 284 2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin;

trong đó dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số muối, este, hydrat, solvat, chelat, clathrat, dạng đa hình, chất đồng phân đồng vị, chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất hổ biến của nó.

Các định nghĩa hóa học

Các thuật ngữ hóa học được sử dụng ở trên và trong toàn bản mô tả này, trừ khi có quy định khác được chỉ ra cụ thể, sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để có các định nghĩa được chỉ ra dưới đây.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ các gốc hydrocacbon no có từ một tới tám nguyên tử cacbon trong cấu hình mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bao gồm, nhưng không nhằm giới hạn, ở metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl và tương tự. Theo một số phương án, C₁₋₈alkyl bao gồm C₁₋₆alkyl, C₁₋₄alkyl và tương tự. Gốc C₁₋₈alkyl có thể tùy ý được thế khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₂₋₈alkenyl” dùng để chỉ các gốc hydrocacbon chưa no một phần có từ hai tới tám nguyên tử cacbon trong cấu hình mạch thẳng hoặc mạch nhánh và một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon trong nó, bao gồm, nhưng không nhằm giới hạn, ở etenyl, alyl, propenyl và tương tự. Theo một số phương án, C₂₋₈alkenyl bao gồm C₂₋₆alkenyl, C₂₋₄alkenyl và tương tự. Gốc C₂₋₈alkenyl có thể tùy ý được thế khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₂₋₈alkynyl” dùng để chỉ các gốc hydrocacbon chưa no một phần có từ hai tới tám nguyên tử cacbon trong cấu hình mạch thẳng hoặc mạch nhánh và một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon trong nó, bao gồm, nhưng không nhằm giới hạn, ở etynyl, propynyl và tương tự. Theo một số phương án, C₂₋₈alkynyl bao gồm C₂₋₆alkynyl, C₂₋₄alkynyl và tương tự. Gốc C₂₋₈alkynyl có thể tùy ý được thế khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkoxy” dùng để chỉ các gốc hydrocacbon no có từ một tới tám nguyên tử cacbon có cấu hình mạch thẳng hoặc mạch nhánh của công thức: -O-C₁₋₈alkyl, bao gồm, nhưng không nhằm giới hạn, ở metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy và tương tự. Theo một số phương án, C₁₋₈alkoxy bao gồm C₁₋₆alkoxy, C₁₋₄alkoxy và tương tự. Gốc C₁₋₈alkoxy có thể tùy ý được thế khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₃₋₁₄cycloalkyl” dùng để chỉ gốc hydrocacbon no một vòng, hai vòng hoặc đa vòng, bao gồm, nhưng không nhằm giới hạn, ở xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, 1H-indanyl, indenyl, 2,3-đihydro-1H-indenyl, tetrahydro-naphtalenyl

và tương tự. Theo một số phương án, $C_{3-14}xycloalkyl$ bao gồm $C_{3-8}xycloalkyl$, $C_{5-8}xycloalkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$ và tương tự. Gốc $C_{3-14}xycloalkyl$ có thể tùy ý được thế khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ gốc có cấu trúc vòng nguyên tử cacbon thơm một vòng, hai vòng hoặc đa vòng, bao gồm, nhưng không nhằm giới hạn, ở phenyl, naphtyl (cũng được gọi là naphtalenyl), antraxenyl, florenyl, azulenyl, phenanthrenyl và tương tự. Gốc aryl có thể tùy ý được thế khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “heteoaryl” dùng để chỉ gốc có cấu trúc vòng nguyên tử cacbon thơm một vòng, hai vòng hoặc đa vòng trong đó một hoặc nhiều thành phần nguyên tử cacbon vòng được thế, khi được cho phép bởi tính ổn định cấu trúc, bằng một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, như nguyên tử O, S hoặc N, bao gồm, nhưng không nhằm giới hạn, ở furanyl, thienyl (cũng được gọi là thiophenyl), pyrolyl, pyrazolyl (cũng được gọi là 1H-pyrazolyl), imidazolyl (cũng được gọi là 1H-imidazolyl), isoxazolyl (cũng được gọi là 1,2-oxazolyl), isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyranlyl, thiopyranlyl, pyridinyl (cũng được gọi là pyridyl), pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, indolyl (cũng được gọi là 1H-indolyl), azaindolyl, indazolyl (cũng được gọi là 2H-indazolyl), azaindazolyl, isoindolyl, indolizinyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl (cũng được gọi là 1H-benzimidazolyl), benzothiazolyl, benzoxazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl, 9H-purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, acridinyl và tương tự và các chất đồng đẳng liên quan và các chất đồng phân vùng của nó. Gốc heteoaryl có thể tùy ý được thế trên nguyên tử vòng là nguyên tử nitơ hoặc cacbon khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “heteoxyclyl” dùng để chỉ gốc có cấu trúc vòng nguyên tử cacbon no hoặc chưa no một phần một vòng, hai vòng hoặc đa vòng trong đó một hoặc nhiều thành phần nguyên tử cacbon vòng được thế, khi được cho phép bởi tính ổn định cấu trúc, bằng một nguyên tử khác

loại, như nguyên tử O, S hoặc N, bao gồm, nhưng không nhằm giới hạn, ở oxiranyl, oxetanyl, azetidiny, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, dihydrothienyl, tetrahydrothienyl, pyrolinyl, pyrolidinyl, dihydropyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, dihydroimidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, isothiazolinyl, isothiazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, triazolinyl, triazolidinyl, oxadiazolinyl, oxadiazolidinyl, thiadiazolinyl, thiadiazolidinyl, tetrazolinyl, tetrazolidinyl, 1,3-dioxolanyl, dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-pyranyl, dihydro-pyridinyl, tetrahydro-pyridinyl, dihydro-pyrimidinyl, tetrahydro-pyrimidinyl, dihydro-pyrazinyl, tetrahydro-pyrazinyl, dihydro-pyridazinyl, tetrahydro-pyridazinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydro-triazinyl, tetrahydro-triazinyl, hexahydro-triazinyl, 1,4-diazepanyl, dihydro-indolyl, indoliny, tetrahydro-indolyl, dihydro-indazolyl, tetrahydro-indazolyl, dihydro-isindolyl, dihydro-benzofuranyl, tetrahydro-benzofuranyl, dihydro-benzothienyl, tetrahydro-benzothienyl, dihydro-benzoimidazolyl, tetrahydro-benzoimidazolyl, dihydro-benzooxazolyl, tetrahydro-benzooxazolyl, dihydro-benzooxazinyl, tetrahydro-benzooxazinyl, benzo[1,3]dioxolyl (cũng được gọi là 1,3-benzodioxolyl), benzo[1,4]dioxanyl (cũng được gọi là 1,4-benzodioxanyl hoặc 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl), benzo[1,4]dioxinyl (cũng được gọi là 1,4-benzodioxinyl), 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, dihydro-purinyl, tetrahydro-purinyl, dihydro-quinolinyl, tetrahydro-quinolinyl, dihydro-isoquinolinyl, tetrahydro-isoquinolinyl, dihydro-quinazolinyl, tetrahydro-quinazolinyl, dihydro-quinoxalinyl, tetrahydro-quinoxalinyl và tương tự và các chất đồng đẳng liên quan của nó. Gốc heteoxycyl có thể tùy ý được thế trên nguyên tử vòng là nguyên tử nitơ hoặc cacbon khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “ $B(OR_8)_2$ ” dùng để chỉ gốc có công thức: $-B[(-OH)(-OH)]$ khi R_8 là hydro; hoặc $-B[(-OH)(-O-C_{1-8}alkyl)]$ khi R_8 độc lập là hydro hoặc $C_{1-8}alkyl$; hoặc $-B[(-O-C_{1-8}alkyl)(-O-C_{1-8}alkyl)]$ khi R_8 là $C_{1-8}alkyl$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkoxy-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl-O-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkoxy-C₁₋₈alkyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-C₁₋₈alkyl-O-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkoxy-C₂₋₈alkenyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₂₋₈alkenyl-O-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkoxy-C₂₋₈alkynyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₂₋₈alkynyl-O-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkoxy-cacbonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C(O)-O-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkoxy-cacbonyl-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl-C(O)-O-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkoxy-cacbonyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-C(O)-O-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkoxy-cacbonyl-amino-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl-NH-C(O)-O-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkoxy-imino-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl(=N-O-C₁₋₈alkyl).

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “(C₁₋₈alkyl)₂-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -N(C₁₋₈alkyl)₂.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-amino-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl-NH-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “(C₁₋₈alkyl)₂-amino-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl-N(C₁₋₈alkyl)₂.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-amino-C₁₋₈alkyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-C₁₋₈alkyl-NH-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “(C₁₋₈alkyl)₂-amino-C₁₋₈alkyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-C₁₋₈alkyl-N(C₁₋₈alkyl)₂.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-amino-cacbonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C(O)-NH-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “(C₁₋₈alkyl)₂-amino-cacbonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C(O)-N(C₁₋₈alkyl)₂.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-amino-cacbonyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-C(O)-NH-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “(C₁₋₈alkyl)₂-amino-cacbonyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-C(O)-N(C₁₋₈alkyl)₂.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-amino-sulfonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -SO₂-NH-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “(C₁₋₈alkyl)₂-amino-sulfonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -SO₂-N(C₁₋₈alkyl)₂.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-amino-sulfonyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-SO₂-NH-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “(C₁₋₈alkyl)₂-amino-sulfonyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-SO₂-N(C₁₋₈alkyl)₂.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-cacbonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C(O)-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-cacbonyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-C(O)-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-cacbonyl-amino-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl-NH-C(O)-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-cacbonyl-oxy” dùng để chỉ gốc có công thức: -O-C(O)-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-cacbonyl-oxy-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl-O-C(O)-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-sulfonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -SO₂-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “C₁₋₈alkyl-thio” dùng để chỉ gốc có công thức: -S-C₁₋₈alkyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH₂.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “amino- C_{1-8} alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: $-C_{1-8}alkyl-NH_2$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “amino- C_{1-8} alkyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: $-NH-C_{1-8}alkyl-NH_2$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “amino-cacbonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: $-C(O)-NH_2$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “amino-cacbonyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: $-NH-C(O)-NH_2$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “amino-sulfonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: $-SO_2-NH_2$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “amino-sulfonyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: $-NH-SO_2-NH_2$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “aryl- C_{1-8} alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: $-C_{1-8}alkyl-aryl$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “aryl- C_{1-8} alkyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: $-NH-C_{1-8}alkyl-aryl$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “aryl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: $-NH-aryl$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “carboxyl” dùng để chỉ gốc có công thức: $-COOH$, $-C(O)OH$ hoặc $-CO_2H$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “formyl” dùng để chỉ gốc có công thức: $-C(O)-H$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “formyl-oxyl” dùng để chỉ gốc có công thức: $-O-C(O)-H$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” dùng để chỉ gốc có nguyên tử halogen, bao gồm flo, clo, brom và iodo.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “halo- C_{1-8} alkoxy” dùng để chỉ gốc có công thức: $-O-C_{1-8}alkyl-halo$, trong đó $C_{1-8}alkyl$ có thể được thế một phần hoặc toàn bộ khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Theo một số phương án, halo- C_{1-8} alkoxy bao gồm halo- C_{1-6} alkoxy, halo- C_{1-4} alkoxy và tương tự.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “halo-C₁₋₈alkoxy-cacbonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C(O)-O-C₁₋₈alkyl-halo.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “halo-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl-halo, trong đó C₁₋₈alkyl có thể được thế một phần hoặc toàn bộ khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Theo một số phương án, halo-C₁₋₈alkyl bao gồm halo-C₁₋₆alkyl, halo-C₁₋₄alkyl và tương tự.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “halo-C₁₋₈alkyl-cacbonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C(O)-C₁₋₈alkyl-halo.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “halo-C₁₋₈alkyl-sulfonyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -SO₂-C₁₋₈alkyl-halo.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “halo-C₁₋₈alkyl-thio” dùng để chỉ gốc có công thức: -S-C₁₋₈alkyl-halo.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “heteoaryl-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl-heteoaryl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “hydroxyl-C₁₋₈alkoxy” dùng để chỉ gốc có công thức: -O-C₁₋₈alkyl-OH, trong đó C₁₋₈alkyl có thể được thế một phần hoặc toàn bộ khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng bằng một hoặc nhiều gốc hydroxyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “hydroxyl-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl-OH, trong đó C₁₋₈alkyl có thể được thế một phần hoặc toàn bộ khi được cho phép bởi các hóa trị khả dụng bằng một hoặc nhiều gốc hydroxyl.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “hydroxyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-OH.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “hydroxyl-C₁₋₈alkyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: -NH-C₁₋₈alkyl-OH.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “hydroxyl-C₁₋₈alkyl-amino-C₁₋₈alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: -C₁₋₈alkyl-NH-C₁₋₈alkyl-OH.

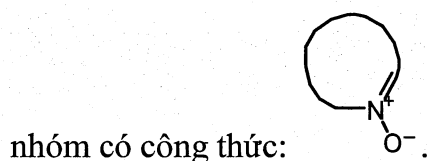
Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl-amino” dùng để chỉ gốc có công thức: $-NH-C_{1-8}alkyl-NH-C_{1-8}alkyl-OH$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “hydroxyl-imino- C_{1-8} alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: $-C_{1-8}alkyl(=N-OH)$.

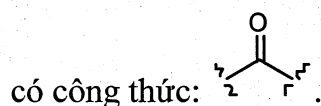
Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “imino” dùng để chỉ gốc có công thức: $=NH$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “imino- C_{1-8} alkyl” dùng để chỉ gốc có công thức: $-C_{1-8}alkyl(=NH)$.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “N-oxit” dùng để chỉ



Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “oxo” dùng để chỉ nhóm



Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “ $P(O)(R_7)_2$ -amino” dùng để chỉ gốc có công thức: $-NH-P(O)(-O-C_{1-8}alkyl)(OH)$ khi R_7 độc lập là hydroxyl và $(C_{1-8}alkoxy)_n$, trong đó n bằng 1; hoặc $-NH-P(O)(OH)_2$ khi R_7 là hydroxyl; hoặc $-NH-P(O)(-O-C_{1-8}alkyl)_2$ khi R_7 là $(C_{1-8}alkoxy)_n$, trong đó n bằng 1.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “phần tử thế” dùng để chỉ các biến vị trí trên các nguyên tử của một phân tử lõi được thế ở vị trí nguyên tử được ký hiệu, thế cho một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử được ký hiệu, với điều kiện hóa trị thông thường của nguyên tử được ký hiệu không bị vượt quá, và sự thế này tạo ra hợp chất bền. Do đó, sự kết hợp của phần tử thế và/hoặc các biến chỉ được phép khi sự kết hợp như vậy tạo ra các hợp chất bền. Nguyên tử cacbon bất kỳ cũng như nguyên tử khác loại có nhiều hóa trị dường như là không thỏa mãn như được mô tả hoặc được chỉ ra đây được giả định có số lượng nguyên tử hydro đủ để thỏa mãn các hóa trị được mô tả hoặc được chỉ ra.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “và tương tự,” khi trích dẫn tới các định nghĩa các thuật ngữ hoá học được đưa ra ở đây, có nghĩa là các

biến về các cấu trúc hoá học có thể được mong đợi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm, nhưng không nhằm giới hạn, ở các chất đồng phân (bao gồm các chất đồng phân cấu trúc mạch, mạch nhánh hoặc vị trí), hydrat hoá của hệ vòng (bao gồm no hoặc chưa no một phần của các cấu trúc vòng một vòng, hai vòng hoặc đa vòng) và tất cả các biến khác khi được cho phép bởi các hoá trị khả dụng tạo ra hợp chất bền.

Nhằm mục đích mô tả, khi một hoặc nhiều các biến của phần tử thể cho hợp chất có Công thức (I) bao gồm việc các chức được đưa vào trong hợp chất có Công thức (I), mỗi chức nằm ở vị trí bất kỳ trong hợp chất được mô tả có thể độc lập được chọn, và khi thích hợp, độc lập và/hoặc tùy ý được thể.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, các thuật ngữ “độc lập được chọn” hoặc “mỗi nhóm được chọn” chỉ các biến nhóm chức trong một danh sách phần tử thể có thể xuất hiện nhiều hơn một lần trong cấu trúc có công thức (I), mẫu hình của phần tử thể mỗi khi có mặt là độc lập với mẫu hình ở một trường hợp xuất hiện khác bất kỳ. Hơn thế, việc sử dụng một biến của phần tử thể chung trong công thức hoặc cấu trúc bất kỳ cho một hợp chất được mô tả ở đây được hiểu là bao gồm việc thể phần tử thể chung bằng phần tử thể được bao gồm trong cùng một nhóm cụ thể, ví dụ, aryl có thể được thể bằng phenyl hoặc naphtalenyl và tương tự, và hợp chất thu được là được bao gồm trong phạm vi của các hợp chất được mô tả trong Bản mô tả.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “tùy ý được thể” có nghĩa là các biến, các nhóm, các gốc hoặc các phần nửa của phần tử thể cụ thể thể hiện phạm vi của chúng này và có thể được chọn một cách độc lập khi cần để thể chỗ cho một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử được chỉ ra tại chỗ gắn của phần tử lõi.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, các thuật ngữ “hợp chất bền” hoặc “cấu trúc bền” chỉ hợp chất đủ mạnh để trải qua quá trình phân lập tới mức độ hữu ích về độ tinh khiết từ hỗn hợp phản ứng và các chế phẩm của nó thành một tác nhân trị liệu hiệu quả.

Tên gọi hợp chất được sử dụng trong Bản mô tả là được tạo ra nhờ sử dụng phần mềm ACD Labs Index Name của hãng ACD Labs; và/hoặc, được tạo ra

bằng cách sử dụng chức năng Autonom của ChemDraw Ultra được cung cấp bởi hãng CambridgeSoft. Khi tên gọi hợp chất được mô tả mâu thuẫn với cấu trúc được mô tả, thì cấu trúc được chỉ ra sẽ phủ nhận việc sử dụng tên gọi để xác định hợp chất được dự định.

Các dạng hợp chất

Như được mô tả trong Bản mô tả này, các thuật ngữ “hợp chất có Công thức (Ia)”, “hợp chất có Công thức (II)”, “hợp chất có Công thức (IIa)”, “hợp chất có Công thức (III)”, “hợp chất có Công thức (IIIa)”, “hợp chất có Công thức (IV)” hoặc “hợp chất có Công thức (IVa)” chỉ các phân nhóm phụ của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, như được xác định ở đây. Thay vì lặp lại các phân nhóm phụ khác nhau của hợp chất có Công thức (I), theo các phương án nhất định, thuật ngữ “hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó” được sử dụng để chỉ bao gồm (các) hợp chất có Công thức (Ia) hoặc dạng của nó, (các) hợp chất có Công thức (II) hoặc dạng của nó, (các) hợp chất có Công thức (IIa) hoặc dạng của nó, (các) hợp chất có Công thức (III) hoặc dạng của nó, (các) hợp chất có Công thức (IIIa) hoặc dạng của nó, (các) hợp chất có Công thức (IV) hoặc dạng của nó hoặc (các) hợp chất có Công thức (IVa) hoặc dạng của nó, hoặc là tách biệt hoặc cùng với nhau. Do vậy, các phương án và sự trích dẫn tới “hợp chất có Công thức (I)” được dự liệu để bao gồm các hợp chất có Công thức (Ia), các hợp chất có Công thức (II), các hợp chất có Công thức (IIa), các hợp chất có Công thức (III), các hợp chất có Công thức (IIIa), các hợp chất có Công thức (IV) và các hợp chất có Công thức (IVa).

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “dạng” chỉ hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số axit tự do, bazơ tự do, muối, este, hydrat, solvat, chelat, clathrat, dạng đa hình, chất đồng phân đồng vị, chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc chất hỗ biến của nó.

Theo các phương án nhất định được mô tả trong Bản mô tả, dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số muối, chất đồng phân đồng vị, chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất hỗ biến của nó.

Theo các phương án nhất định được mô tả trong Bản mô tả, dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số axit tự do, chất đồng phân đồng vị, chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất hỗn biến của nó.

Theo các phương án nhất định được mô tả trong Bản mô tả, dạng của hợp chất có Công thức (I) được chọn trong số bazơ tự do, chất đồng phân đồng vị, chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất hỗn biến của nó.

Theo các phương án nhất định được mô tả trong Bản mô tả, dạng của hợp chất có Công thức (I) là axit tự do, bazơ tự do hoặc muối của nó.

Theo các phương án nhất định được mô tả trong Bản mô tả, dạng của hợp chất có Công thức (I) là chất đồng phân đồng vị của nó.

Theo các phương án nhất định được mô tả trong Bản mô tả, dạng của hợp chất có Công thức (I) là chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo các phương án nhất định được mô tả trong Bản mô tả, dạng của hợp chất có Công thức (I) là chất hỗn biến của nó.

Theo các phương án nhất định được mô tả trong Bản mô tả, dạng của hợp chất có Công thức (I) là một dạng được dụng.

Theo các phương án nhất định được mô tả trong Bản mô tả, hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được phân lập để sử dụng.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “được phân lập” chỉ một trạng thái vật lý của hợp chất có Công thức (I) sau khi được phân lập và/hoặc được tinh chế từ quy trình tổng hợp (ví dụ, từ hỗn hợp phản ứng) hoặc nguồn tự nhiên hoặc sự kết hợp của chúng theo các quy trình hoặc quy trình phân lập hoặc tinh chế được mô tả ở đây hoặc đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, sắc ký, tái kết tinh và tương tự) với độ tinh khiết thỏa đáng kể có thể đặc tả được bởi các kỹ thuật phân tích tiêu chuẩn được mô tả ở đây hoặc đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “được bảo vệ” có nghĩa là nhóm chức trong hợp chất có Công thức (I) là ở dạng được cải biến để ngăn ngừa

các phản ứng phụ không được mong muốn ở vị trí được bảo vệ khi hợp chất được tiến hành phản ứng. Các nhóm bảo vệ thích hợp sẽ được ghi nhận bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng như bằng cách tham chiếu tới các ấn phẩm tiêu chuẩn như, ví dụ, T. W. Greene et al, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Các tiền dược chất và các solvat của các hợp chất theo sáng chế cũng được dự liệu.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “tiền dược chất” có nghĩa là nhóm chức trên hợp chất có Công thức (I) là ở dạng (ví dụ, có tác động làm tiền chất thuốc hoạt tính hoặc bất hoạt) được biến đổi *in vivo* để tạo ra hợp chất hoạt tính hoặc có hoạt tính có Công thức (I) hoặc dạng của nó. Sự biến đổi này có thể xảy ra bởi các cơ chế khác nhau (ví dụ, bởi các quy trình hóa học trao đổi chất và/hoặc không trao đổi chất), như, ví dụ, bởi sự thủy phân và/hoặc sự trao đổi chất trong máu, gan và/hoặc các cơ quan khác và các mô. Sự mô tả về việc sử dụng tiền dược chất được đưa ra bởi V.J. Stella, et. al., “*Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges and Rewards*,” American Association of Pharmaceutical Scientists and Springer Press, 2007.

Theo một ví dụ, khi hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó chứa nhóm chức axit carboxylic, thì tiền dược chất có thể bao gồm este được tạo thành bởi việc thế nguyên tử hydro của nhóm axit bằng một nhóm chức như alkyl và tương tự. Theo một ví dụ khác, khi hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó chứa nhóm chức rượu, thì tiền dược chất có thể được tạo thành bởi việc thế nguyên tử hydro của nhóm rượu bằng nhóm chức như alkyl hoặc cacbonyloxy và tương tự. Theo một ví dụ khác, khi hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó chứa nhóm chức amin, thì tiền dược chất có thể được tạo thành bởi việc thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro của amin bằng một nhóm chức như alkyl hoặc carbonyl được thế.

Tiền dược chất được dụng của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó bao gồm các hợp chất được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau: các este của axit carboxylic, các sulfonat este, các este của axit amin, các phosphonat este (ví dụ, axit phosphoramidic được sử dụng để tạo dẫn xuất của axit phosphoramidic) và các mono-, di- hoặc tri-phosphat este được thế tiếp bằng alkyl, khi thích hợp. Khi

được mô tả trong Bản mô tả, điều sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là một hoặc nhiều phần tử thể như vậy có thể được sử dụng để tạo ra hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó dưới dạng một tiền dược chất.

Các hợp chất có Công thức (I) có thể tạo ra các muối, chúng được dự liệu để bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Sự viện dẫn tới hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó trong Bản mô tả được hiểu là bao gồm sự viện dẫn tới các muối của nó, trừ khi có chỉ dẫn khác được chỉ ra. Thuật ngữ "muối", Như được mô tả trong Bản mô tả này, chỉ các các muối axit được tạo thành bằng các axit vô cơ và/hoặc hữu cơ, cũng như các muối kiềm được tạo thành bằng các bazơ vô cơ và/hoặc hữu cơ. Ngoài ra, khi hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó chứa cả nhóm có tính kiềm, như, nhưng không chỉ giới hạn, ở pyridin hoặc imidazol, lẫn nhóm có tính axit, như, nhưng không chỉ giới hạn, ở axit carboxylic, lưỡng tính ("các muối nội") có thể được tạo thành và được bao gồm trong thuật ngữ "muối" như được sử dụng trong Bản mô tả.

Thuật ngữ "muối được dụng", Như được mô tả trong Bản mô tả này, chỉ các muối của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được mô tả an toàn và có hiệu quả (tức là, không độc, có thể chấp nhận được về mặt sinh lý) để sử dụng trong các động vật có vú và có hoạt tính sinh học, mặc dù các muối khác cũng là hữu ích. Các muối của các hợp chất có Công thức (I) có thể được tạo thành, ví dụ, bởi phản ứng của hợp chất có Công thức (I) với một lượng axit hoặc bazơ, như một lượng tương đương, trong môi trường như môi trường mà trong đó muối này kết tủa hoặc trong môi trường nước tiếp đó là đông khô nhanh.

Các muối được dụng bao gồm một hoặc nhiều muối của các nhóm có tính axit hoặc bazơ có mặt trong các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được mô tả. Các phương án về các muối cộng axit bao gồm, và không bị giới hạn ở, axetat, axit phosphat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, bitartrat, borat, butyrat, clorua, xitrat, camphorat, camphorulfonat, etansulfonat, format, fumarat, gentisinat, gluconat, glucaronat, glutamat, hydrobromua, hydroclorua, dihydroclorua, hydroiodua, isonicotinat, lactat, maleat, metansulfonat, naphthalensulfonat, nitrat, oxalat, pamoat, pantothenat, phosphat, propionat, sacarat, salixilat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, toluensulfonat (còn được gọi

là tosylat), trifloroaxetat, muối axit trifloroaxetic và tương tự. Một hoặc nhiều phương án về muối cộng axit bao gồm clorua, hydroclorua, dihydroclorua, trihydroclorua, hydrobromua, axetat, điaxetat, metansulfonat, sulfat, trifloroaxetat, muối axit trifloroaxetic và tương tự. Các phương án cụ thể hơn bao gồm clorua, hydroclorua, dihydroclorua, hydrobromua, metansulfonat, sulfat, trifloroaxetat, muối axit trifloroaxetic và tương tự.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được mô tả trong Bản mô tả, hợp chất được phana lập dưới dạng muối, trong đó hợp chất được tiếp hợp với muối theo tỷ lệ là, theo một ví dụ không nhằm giới hạn, "hợp chất:muối (A:B)", trong đó "A" và "B" thể hiện các đương lượng của hợp chất theo muối ở dạng đã phân lập.

Ngoài ra, các axit nói chung được xem là thích hợp để tạo ra các muối được dụng từ các hợp chất được tính cơ bản được mô tả, ví dụ, bởi P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33, 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; và trong ấn phẩm: The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. trên website của chúng).

Các muối kiềm thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở các muối nhôm, amoni, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm, và dietanolamin. Các hợp chất nhất định có công thức (I) hoặc dạng của nó được mô tả cũng có thể tạo ra các muối được dụng bằng các bazơ hữu cơ (ví dụ, các amin hữu cơ) như, nhưng không chỉ giới hạn, ở, dicyclohexylamins, t-butyl amin và tương tự, và bằng các axit amin khác nhau như, nhưng không chỉ giới hạn, ở, arginin, lysin và tương tự. Các nhóm chứa nitơ có tính kiềm có thể được tạo bậc bốn bằng các tác nhân như các halogenua alkyl thấp (ví dụ, metyl, etyl, và butyl clorua, bromua và iotua), các dialkyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, và dibutyl sulfat), các halogenua mạch dài (ví dụ, dexyl, lauryl, và stearyl clorua, bromua và iotua), các aralkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và các loại khác.

Tất cả các muối axit và các muối kiềm như vậy đều được dự liệu để bao gồm trong phạm vi của các muối được dụng như được mô tả ở đây. Ngoài ra, tất

cả các muối axit và các muối kiềm được xem là tương đương với các dạng tự do của các hợp chất tương ứng cho các mục đích của sáng chế.

Các hợp chất có Công thức (I), và các dạng của chúng, có thể còn tồn tại ở dạng hỗn biến. Tất cả các dạng hỗn biến như vậy là được tính đến và được dự liệu để bao gồm trong phạm vi của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó như được mô tả trong Bản mô tả.

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó có thể chứa các tâm bất đối xứng hoặc không đối xứng, và, do đó, tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Sáng chế được dự liệu để bao gồm tất cả các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất có Công thức (I) cũng như hỗn hợp gồm chúng, bao gồm các hỗn hợp triệt quang.

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được mô tả có thể bao gồm một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và do đó có thể có mặt dưới dạng các hỗn hợp triệt quang (R/S) hoặc dưới dạng về các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang cơ bản là tinh khiết. Các hợp chất này cũng có thể có mặt dưới dạng về cơ bản là tinh khiết (R) hoặc các chất đồng phân đối ảnh (S) (khi có mặt một tâm không đối xứng). Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế gồm các chất đồng phân (S) và có thể tồn tại dưới dạng các hỗn hợp cơ bản là tinh khiết có mặt dưới dạng hỗn hợp tinh khiết đồng phân đối ảnh chủ yếu bao gồm duy nhất chất đồng phân (S). Theo một phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây là các chất đồng phân (R) và có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp tinh khiết đồng phân đối ảnh chủ yếu bao gồm duy nhất chất đồng phân (R). Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thừa nhận, khi có mặt nhiều hơn một tâm không đối xứng, các hợp chất được mô tả ở đây cũng có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân (R,R), (R,S), (S,R) hoặc (S,S), như được xác định bởi IUPAC Nomenclature Recommendation.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “về cơ bản là tinh khiết” dùng để chỉ các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó gồm chủ yếu là một chất đồng phân đơn với lượng lớn hơn hoặc bằng 90%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 92%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 95%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 98%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 99%, hoặc với lượng bằng 100% chất đồng phân đơn này

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó là chất đồng phân đối ảnh (S) về cơ bản là tinh khiết có mặt với lượng lớn hơn hoặc bằng 90%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 92%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 95%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 98%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 99%, hoặc với lượng bằng 100%.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó là chất đồng phân đối ảnh (R) về cơ bản là tinh khiết có mặt với lượng lớn hơn hoặc bằng 90%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 92%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 95%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 98%, với lượng lớn hơn hoặc bằng 99%, hoặc với lượng bằng 100%.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “chất triệt quang” dùng để chỉ hỗn hợp bất kỳ của các dạng đồng phân không “tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh”, bao gồm các hỗn hợp như, nhưng không nhằm giới hạn, ở theo tỷ lệ khoảng 50/50, khoảng 60/40, khoảng 70/30, hoặc khoảng 80/20, khoảng 85/15 hoặc khoảng 90/10.

Ngoài ra, các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế bao hàm tất cả các chất đồng phân hình học và vị trí. Ví dụ, nếu hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó kết hợp liên kết đôi hoặc vòng được ngưng tụ, thì cả hai dạng cis- và trans-, cũng như các hỗn hợp gồm chúng, được dự liệu nằm trong phạm vi của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế.

Các hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng của chúng trên cơ sở sự khác nhau về các tính chất hóa lý của chúng bằng các phương pháp đã biết đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, ví dụ, bằng cách sắc ký và/hoặc kết tinh riêng phần. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách sử dụng cột HPLC bất đối xứng hoặc các phương pháp sắc ký khác đã biết đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách bởi việc chuyển hóa hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang bởi phản ứng với hợp chất hoạt quang thích hợp (ví dụ, chất hỗ trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc axit clorua Mosher), tách các chất đồng phân

không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) các chất đồng phân không đối quang riêng thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng.

Tất cả các chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quang và tương tự) của các hợp chất theo sáng chế có Công thức (I) hoặc dạng của nó (bao gồm muối, các solvat, các este và tiền dược chất và các tiền dược chất đã biến đổi của chúng), có thể tồn tại do cacbon không đối xứng trên các phần tử thể khác nhau, bao gồm các dạng đồng phân đối ảnh (chúng có thể tồn tại ngay cả khi không có mặt cacbon không đối xứng), các dạng đồng phân quay, các chất đồng phân atrop, các dạng đồng phân không đối quang và các dạng đồng phân vùng, đều được dự liệu nằm trong phạm vi của sáng chế. Các chất đồng phân lập thể riêng của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể, ví dụ, hầu như không có các chất đồng phân khác, hoặc có thể là có mặt ở dạng hỗn hợp triệt quang, như được mô tả ở trên.

Việc sử dụng các thuật ngữ "muối," "solvat," "este," "tiền dược chất" và tương tự, được dự liệu để áp dụng như nhau cho muối, solvat, este và tiền dược chất của các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân quay, chất hỗn biến, chất đồng phân vị trí, chất triệt quang, chất đồng phân đồng vị hoặc tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế.

Thuật ngữ "chất đồng phân đồng vị" dùng để chỉ các hợp chất giàu đồng vị của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó tương tự như các chất được đề cập, chỉ khác là một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc chỉ số khối lượng khác với nguyên tử lượng hoặc chỉ số khối lượng thường thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị có thể được đưa vào trong các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như H^2 , H^3 , C^{13} , C^{14} , N^{15} , O^{18} , O^{17} , P^{31} , P^{32} , S^{35} , F^{18} , Cl^{35} và Cl^{36} , một cách tương ứng, mỗi đồng vị này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất giàu đồng vị nhất định của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế (ví dụ, các hợp chất được gán nhãn bằng H^3 và C^{14}) là hữu ích trong các thử nghiệm hợp chất và/hoặc sự phân bố trong mô cơ chất. Các đồng vị triti (tức là, H^3) và cacbon-14 (tức là, C^{14}) là được ưu tiên cụ thể do khả năng dễ điều chế và phát hiện của chúng. Hơn thế, việc thế bằng các đồng vị như đoteri (tức là, "đoteri được làm giàu") có thể tạo ra các lợi ích trị liệu nhất

định thu được từ tính ổn định trao đổi chất cao hơn (ví dụ, gia tăng về chu kỳ bán hủy), độ tan cao, các yêu cầu liều lượng giảm (ví dụ, tính sinh khả dụng tăng)) hoặc độc tính thấp (ví dụ, sự ức chế enzym chuyển hóa thấp) và do đó có thể là được ưu tiên trong một số trường hợp.

Một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng chưa được solvat hóa cũng như đã solvat hóa bằng các dung môi được dụng như nước, etanol, và tương tự, và sáng chế được dự liệu để bao hàm hai dạng đã solvat hóa và chưa được solvat hóa.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “solvat” chỉ sự liên hợp vật lý của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự liên hợp vật lý này liên quan đến mức độ khác nhau của các liên kết ion và cộng hóa trị, bao gồm liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng phân lập, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong mạng tinh thể của tinh thể rắn. Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “solvat” bao hàm cả hai loại solvat pha dung dịch lẫn solvat có thể phân lập được. Các ví dụ không nhằm giới hạn về các solvat thích hợp bao gồm các etanolat, các metanolat, và tương tự.

Một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể tùy ý được chuyển hóa thành solvat. Việc điều chế các solvat nói chung đã biết. Một quy trình tiêu biểu, không nhằm giới hạn bao gồm các bước hoà tan hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó với lượng được mong muốn của dung môi được mong muốn (dung môi hữu cơ hoặc nước hoặc hỗn hợp gồm chúng) ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ môi trường, và làm lạnh dung dịch với tốc độ đủ để tạo ra tinh thể mà sau đó nó được phân lập bằng các phương pháp tiêu chuẩn. Kỹ thuật phân tích như, ví dụ quang phổ hồng ngoại, cho thấy sự có mặt của dung môi (hoặc nước) trong tinh thể dưới dạng solvat (hoặc hydrat).

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “hydrat” chỉ solvat trong đó phân tử dung môi là nước.

Các dạng tinh thể đa hình và vô định hình của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, và của các muối, các solvat, các este và các tiền dược chất của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, cũng được dự liệu để bao

gồm trong phạm vi của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế.

Sử dụng các hợp chất

Gen gây ung thư Bmi-1 đầu tiên được nhận diện là một phần của vùng cài xen/hoạt hóa chủ yếu của virus bệnh bạch cầu ở chuột Moloney vào đầu những năm đầu của thập kỷ 90 (1-6). Bmi-1 là một thành viên thuộc nhóm Polycomb (PcG) của các chất kìm hãm phiên mã và được nhận diện là một tác nhân điều hòa cần thiết cho sự tự làm mới của tế bào gốc tạo máu (HSC) (76, 77). Park đã chỉ ra rằng Bmi-1 được biểu hiện ở mức cao trong các HSC chuột và người đã tinh chế và sự vắng mặt của Bmi-1, như được chứng minh bởi chuột đã làm bất hoạt Bmi-1, dẫn tới sự không tiến triển của toàn bộ dòng tế bào tạo máu (76). Hơn thế nữa, việc cấy ghép các tế bào gan của thai nhi 14,5 ngày tuổi Bmi-1^{-/-} vào chuột khỏe mạnh được chiếu xạ đến chết, đã chứng minh rằng các tế bào này không thể tái tạo các tế bào dòng tủy, các tế bào B, và các tế bào T do các HSC Bmi-1^{-/-} không thể làm mới (76).

Ngoài vai trò trong việc tự làm mới lại HSC của của Bmi-1, cũng đã thấy rằng sự biểu hiện gen chuyển Bmi-1 đã gây ra u lympho ở chuột (2). Bmi-1 cũng đã bị phát hiện là được biểu hiện quá mức trong nhiều loại khối u, bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, u nguyên bào tủy, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư phổi, và bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và đã cho thấy sẽ tăng cao trong khối u ác tính (34, 78, 61, 79, 80, 65, 43). Sự mất Bmi-1 trong các dòng tế bào ung thư khác nhau ở người do sự can thiệp ARN đặc hiệu Bmi-1 (ARNi) được chứng minh là dẫn đến sự ức chế và sự chết tế bào cấp tính, trái lại sự mất Bmi-1 trong các dòng tế bào khỏe mạnh khác nhau được chứng minh là chỉ dẫn đến việc ức chế sự phát triển vừa phải và sẽ không gây chết bào đáng kể (69). Do vậy, Bmi-1 là cần thiết cho sự tồn tại của các tế bào ung thư nhưng lại có sự ảnh hưởng tối thiểu tới sự tồn tại của các tế bào khỏe mạnh.

Bmi-1 sau đó được chỉ ra là đóng vai trò như một gen gây ung thư bằng thực nghiệm và đã chứng tỏ hiệu lực đặc biệt khi kết hợp với c-myc để gây ra u lympho ở chuột (7, 8). Vai trò của Bmi-1 trong sự sinh u lympho liên quan một phần tới sự ức chế phiên mã của các ổ gen INK4a (chứa cả gen p16^{INK4A} lẫn gen p14^{ARF}) dẫn đến việc duy trì sự tăng sinh tế bào khối u và bệnh ung thư và ngăn

ngừa quá trình biệt hóa (7, 9). Việc mất sự biểu hiện của ỏ gen INK4a do chất trợ xúc tác làm bất hoạt được nghiên cứu sâu rộng và cả hai đều quan trọng đối với sự tiến triển và tiên lượng bệnh cho nhiều loại bệnh ung thư huyết học (10, 11). Các ỏ gen INK4a đôi khi bị mất do bị xóa trong bạch cầu và u lympho (12, 13).

Tuy nhiên, việc Bmi-1 được chỉ ra là có vai trò trong việc sinh u trong các mô hình thiếu ỏ gen INK4a, cho thấy rằng ỏ gen khác đóng vai trò quan trọng trong bệnh ung thư được điều hòa bởi protein này (14). Các kết quả thử nghiệm đã chứng minh thêm rằng sự mất Bmi-1 gây ra sự kìm hãm tăng trưởng và làm già yếu trong các tế bào sacôm xơ đã biết là thiếu INK4a (15). Ngoài ra, còn có bằng chứng cho thấy rằng Bmi-1 là quan trọng đối với đường nhím Âu (Hh) trong bệnh ung thư vú. Sự kích hoạt tín hiệu Hh làm gia tăng sự biểu hiện Bmi-1, trong khi sự điều hòa giảm Bmi-1 (thông qua siARN) làm mất hiệu lực của tín hiệu Hh tới sự hình thành khối u in vitro và ức chế sự phát triển ống động mạch/phế nang ở chuột (16). Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh vai trò của Bmi-1 trong quá trình điều hòa sự biểu hiện của gen Hox. Việc làm bất hoạt Bmi-1 làm mất toàn bộ hoặc đặc thù ỏ gen của sự ubiquitin hóa H2A, sự điều hòa tăng của gen HoxC5, và ức chế sự tăng trưởng của các tế bào HeLa (17). Một nghiên cứu khác đã chứng minh rằng E2F6 và Bmi-1 hợp tác trong việc điều hòa sự biểu hiện gen Hox (đặc biệt là Hox C10 và B9), và do đó ảnh hưởng đến sự phát triển xương trục, nhưng không đàn áp ỏ gen Ink4a-Arf. Phát hiện này nhận mạnh tầm quan trọng của sự tương tác E2F6-Bmi-1 và gợi ý rằng ỏ gen Ink4a-Arf và Hox được điều hòa bởi các cơ chế phụ thuộc Bmi-1 hơi khác nhau (18). Nghiên cứu hiện nay cho thấy rằng Bmi-1 có các vai trò khác nhau tùy thuộc vào loại tế bào và/hoặc giai đoạn phát triển. Các gen khác được điều hòa bởi sự có mặt Bmi-1 sẽ được nhận diện.

Bmi-1 cho thấy được biểu hiện ở mức cao trong các khối ác tính, như u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho không phải dạng Hodgkin tế bào B, u lympho dạng Hodgkin, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi tế bào lớn, bệnh ung thư biểu mô vú và u nguyên bào tủy. Nghiên cứu trên chuột bị làm bất hoạt Bmi-1 đã cho thấy rằng Bmi-1 cần thiết cho sự làm mới của cả bệnh bạch cầu lẫn các tế bào gốc tạo máu bình thường.

Ngoài ra, có bằng chứng cho thấy tồn tại mối liên quan giữa mức Bmi-1 với loại khối u máu, đặc biệt là u lympho Burkitt, u lympho tế bào vỏ, u lympho dạng Hodgkin (21-23), u lympho không phải dạng Hodgkin, một số u lympho tế bào T (2, 24-31), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính và T-ALL (32-35). Raaphorst và các cộng sự đã quan sát được rằng, trong u lympho Hodgkin, các tế bào Reed-Sternberg (HRS) đồng thời biểu hiện Bmi-1, EZH2, và Mib-1/Ki-67. Do các tế bào HRS được cho là có nguồn gốc từ lympho bào trung tâm mầm biểu hiện Bmi-1, các lympho bào này có thể bị mất khả năng biểu hiện Bmi-1 (và tăng khả năng biểu hiện EZH2) do chúng biệt hóa. Các quan sát này gợi ý rằng u lympho dạng Hodgkin liên quan tới sự đồng biểu hiện bất thường của Bmi-1 và EZH2 trong các tế bào này (22). Một đánh giá về các quần thể tế bào gốc bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính bởi van Gosliga và các cộng sự (36) đã cho thấy rằng các tế bào CD34⁺/CD38⁻ có khả năng tạo ra các khuẩn lạc bệnh bạch cầu-đá cuội trên cơ chất tủy xương thông qua ít nhất hai vòng mở rộng đại diện cho một thiểu số của quần thể tế bào. Phân tích sâu hơn đã cho thấy rằng quần thể tế bào này biểu hiện mức độ cao của Bmi-1 mRNA và có thể thiết lập bệnh bạch cầu mạnh ở chuột, mặc dù việc các tế bào này có mức độ Bmi-1 mRNA thấp hơn là không thể (36). Các nghiên cứu như vậy liên quan tới Bmi-1 trong sự phát triển khối u và sự tồn tại tế bào và thừa nhận chức năng chính trong sự khởi mào khối u và duy trì các tế bào ung thư và các tế bào gốc khối u.

Các mức Bmi-1 được chứng minh là có liên quan tới sự tiên lượng trong nhiều loại khối u. Một ví dụ về điều này được tìm thấy trong bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính dựa trên kết quả nghiên cứu đánh giá trị tiên lượng của mức Bmi-1 cao trên 64 bệnh nhân (32). Trên cơ sở giá trị trung bình của Bmi-1 (54,58%), các bệnh nhân được chia thành hai nhóm và theo dõi sự sống sót. Bệnh nhân có mức Bmi-1 dương tính thấp (<55%, n=33) có sự sống sót (P=0,0001), sự sống sót không tái phát (P=0,0072) và thời gian thuyên giảm lâu hơn đáng kể so với các có mức Bmi-1 cao hơn (>55%, n=31, một cách tương ứng), không phụ thuộc nhóm tuổi (32). Tương tự, Van Galen et al (37) đã cho thấy rằng các mức Bmi-1 có khả năng tiên lượng cao trong các u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) (37). Các tế bào ung thư trong trường hợp DLBCL có nguồn gốc từ các tế bào trung tâm mầm B (GCB) hoặc con cháu của chúng (38). Các phân tích vi đàn gần đây đã

cho thấy rằng một số tế bào không ung thư GCB tương tự kiểu hình DLBCL, trong khi một số thể hiện profin biểu hiện tương tự với profin biểu hiện của các tế bào B đã hoạt hóa (ABC) (39).

Hơn thế nữa, bệnh nhân có kiểu hình tương tự GCB có tiên lượng tốt hơn đáng kể so với kiểu hình tương tự ABC (40). Bmi-1 được nhận diện là một trong các gen phân biệt DLBCL tương tự ABC (39),(41). Các nhóm khác có liên quan tới các mức Bmi-1 cao với tiên lượng xấu trong u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho không phải dạng Hodgkin và các bệnh bạch cầu khác (22, 26, 27, 29, 42-44), cũng như các khối u loại khác ở người bao gồm u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, và các bệnh ung thư vú, đại trực tràng, tuyến tiền liệt, phổi, dạ dày và tuyến nước bọt (45-57). Sự mất biểu hiện ra khỏi ổ gen INK4A cũng đã cho thấy có giá trị tiên lượng (12, 13). Tóm lại, các dữ liệu này liên quan đáng kể tới Bmi-1 trong bệnh ung thư và thừa nhận rằng việc ức chế sự tăng sinh tế bào không kiểm soát được bằng cách ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 trong tế bào ung thư, tế bào khối u, tế bào gốc ung thư hoặc tế bào gốc khối u sẽ có tác dụng trị liệu đáng kể ở bệnh nhân với nhiều loại bệnh ung thư, đặc biệt là ở các bệnh nhân bị bệnh ung thư huyết học.

Ví dụ, MCL là một u lympho không phải dạng Hodgkin tế bào B tiến triển hiếm gặp và không thể chữa được có tính trơ (tức là, kháng với hóa trị liệu thông thường) và đi kèm với tiên lượng bệnh xấu. MCL được đặc tả bởi sự chuyển đoạn t(11;14)(q13;q32), dẫn đến sự khuếch đại và sự biểu hiện quá mức của gen thuộc nhóm polycomb Bmi-1, nó có chức năng thông thường để tự làm mới lại các tế bào gốc tạo máu nhưng lại có khả năng gây ra các khối u khi được biểu hiện quá mức.

Đa u tủy là một ác tính tế bào B gây tử vong được đặc tả bởi sự tích tụ của các tế bào huyết tương bất thường trong tủy xương. Trị liệu tiêu chuẩn cho đa u tủy là tương tự với tiến trình cho MCL và thông thường bao gồm sự kết hợp hóa trị liệu thường dẫn tới mức đáp ứng 60-70%. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân cuối cùng sẽ bị tái phát, cùng với số bệnh nhân còn lại có sự tùy chọn trị liệu bị hạn chế. Việc mô tả sơ lược sự biểu hiện gen gần đây của các tế bào đa u tủy đã chứng tỏ sự biểu hiện cao của Bmi-1 so với ở trong các tế bào huyết tương bình thường, như được xác nhận bằng thẩm miễn dịch.

Bmi-1 được chỉ ra là được điều hòa phiên mã bởi nhiều yếu tố bao gồm SALL4, FoxM1, c-Myc, E2F-1 và Mel18. Bmi-1 và SALL4 là các gen gây ung thư giả định điều biến tính vận năng tế bào gốc và đóng vai trò trong bệnh ung thư bạch cầu tủy xương (cũng được gọi là leukemogenesis). Sall4 ở chuột cũng được chỉ ra là đóng vai trò thiết yếu trong việc duy trì các thuộc tính của các tế bào ES (Embryonic Stem: dòng tế bào phôi thai) và quản lý số phận của khối tế bào bên trong nguyên thủy. Yang et al đã chứng minh rằng phiên mã từ chất trợ xúc tác Bmi-1 được hoạt hóa đáng kể bởi SALL4 theo kiểu phụ thuộc liều lượng (35). Yếu tố phiên mã hộp Forkhead FoxM1 được biểu hiện trong các tế bào tăng sinh và được chỉ ra là điều hòa tăng mức Bmi-1 trong các tế bào NIH 3T3 đã biến đổi để đáp ứng sự căng thẳng do oxy hóa thông qua sự hoạt hóa c-myc (58). Đồng đẳng Bmi-1, Mel18, có tác động như một chất ức chế tiềm năng tới sự biểu hiện Bmi-1. Vùng trợ xúc tác Bmi-1 chứa hộp E chức năng mà nhờ đó c-Myc và Mel-18 có thể điều hòa sự biểu hiện Bmi-1. Do Mel18 điều hòa giảm sự biểu hiện c-Myc và Bmi-1 là đích C-Myc, các dữ liệu này gợi ý rằng Mel18 điều hòa sự biểu hiện của Bmi-1 thông qua việc ức chế c-Myc trong quá trình lão hóa tế bào và, do vậy, liên kết c-Myc và chức năng polycomb (59). Tương tự, một báo cáo gần đây gợi ý rằng E2F-1 cũng có thể điều hòa mức Bmi-1 trong u nguyên bào thần kinh (60). Chất trợ xúc tác Bmi-1 chứa vị trí gắn kết E2F giả định là cần thiết cho sự hoạt hóa cấu trúc gen thông báo phụ thuộc chất trợ xúc tác Bmi-1 bởi E2F-1. Sự kiểm soát sau phiên mã hoặc sau dịch mã của Bmi-1 đều không được báo cáo.

Mặc dù không bị giới hạn bởi lý thuyết, song các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế hoạt hóa đường tự hủy như được xác định bởi sự biểu hiện annexin-V, cũng như sự phân cắt cắt của poly (ADP-riboza) polymeraza (PARP) và caspaza-9 và caspaza-7. Các phân tích chu kỳ tế bào cho các tế bào được xử lý bằng các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó đã chứng minh tiếp rằng sự phong bế ở pha G₂/M tiếp đó là sự phát triển của đa bội. Những phát hiện này cho thấy rằng Bmi-1 cũng có thể đóng vai trò trong sự sửa chữa ADN và/hoặc quá trình điều hòa sự phân bào. Các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế là các chất ức chế hữu ích chức năng Bmi-1 và gây ra sự giảm mức protein Bmi-1 và do vậy là phương pháp điều trị tiềm năng cho tế bào ung thư bất kỳ, tế bào khối u, tế bào gốc ung thư hoặc tế bào gốc khối u biểu hiện

quá mức Bmi-1. Ngoài ra, các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế ức chế chức năng của Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 trong các môi trường tế bào gốc ung thư và tế bào gốc khối u và do vậy hữu ích để nhằm đích các quần thể tế bào ung thư được chứng minh là có tính kháng với các phương pháp điều trị hiện thời (ví dụ, như các trị liệu sử dụng các chất hóa trị liệu phana tử lớn và nhỏ và các phương pháp điều trị chiếu xạ, cũng như các phương pháp điều trị hướng đích có chức năng chủ yếu là gây tổn một cách không chọn lọc đối với các tế bào nguyên phân).

Như được mô tả trong Bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác được chỉ ra cụ thể hoặc có thể thấy rõ từ nội dung Phần mô tả, chữ in nghiêng “Bmi-1”, dùng để chỉ gen Bmi-1. Dạng không in nghiêng của “Bmi-1”, dạng viết hoa “BMI-1” hoặc thuật ngữ “protein Bmi-1”, trừ khi có chỉ dẫn khác được chỉ ra cụ thể hoặc có thể thấy rõ từ nội dung Phần mô tả, đều dùng để chỉ protein Bmi-1.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “chất ức chế Bmi-1” hoặc thuật ngữ (hoặc các biến thể của nó) “ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1” chỉ sự ức chế sau dịch mã chức năng của protein Bmi-1 và sau đó làm thoái biến, dẫn đến làm giảm mức protein Bmi-1 có mặt trong môi trường khối u bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở các môi trường in vitro và in vivo chứa các tế bào gốc ung thư hoặc các tế bào gốc khối u hoặc các tế bào gốc ung thư và các tế bào gốc khối u.

Theo sáng chế, các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 cũng ức chế quá trình tăng sinh các tế bào khối u in vitro và in vivo và tăng cường độ nhạy cảm của các quần thể kháng nội tại (ví dụ, “các tế bào gốc ung thư” hoặc “các tế bào gốc khối u” hoặc cả hai) với phương pháp hóa trị liệu. Sự biểu hiện cao của Bmi-1 ở người được công bố trong nhiều mẫu bệnh ung thư và dòng tế bào ung thư (2, 42, 51, 56, 61-68). Người nộp đơn đã nhận diện được các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó có khả năng ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 in vitro và in vivo, cùng với sự ức chế đồng thời sự tăng trưởng tế bào khối u và sự tăng trưởng mô ghép khác loài in vivo.

Một phương án được mô tả ở đây là mô tả phương pháp ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian

Bmi-1 ở đối tượng cần điều trị bao gồm việc cho tế bào có mức Bmi-1 cao của đối tượng này tiếp xúc với một lượng của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó tế bào này được chọn trong số tế bào ung thư, tế bào gốc ung thư hoặc tế bào gốc khối u, xác định lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó có khả năng ức chế chức năng Bmi-1 trong tế bào này và sau đó cấp lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó cho đối tượng.

Phương án khác được mô tả ở đây là mô tả phương pháp ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 ở đối tượng cần điều trị bao gồm việc cấp cho đối tượng lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó.

Phương án khác được mô tả ở đây là mô tả phương pháp để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 ở đối tượng cần điều trị bao gồm việc cho tế bào có mức Bmi-1 cao của đối tượng này tiếp xúc với một lượng của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó tế bào này được chọn trong số tế bào ung thư, tế bào gốc ung thư hoặc tế bào gốc khối u.

Phương án khác được mô tả ở đây là mô tả phương pháp còn bao gồm việc cho tế bào có mức Bmi-1 cao của đối tượng này tiếp xúc với một lượng của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó tế bào này được chọn trong số tế bào ung thư, tế bào gốc ung thư hoặc tế bào gốc khối u, xác định lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó có khả năng ức chế chức năng Bmi-1 trong tế bào này và sau đó cấp lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó cho đối tượng.

Phương án khác được mô tả ở đây là mô tả phương pháp trong đó lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được xác định để ức chế chức năng Bmi-1 trong tế bào được tiếp xúc làm giảm mức Bmi-1 trong tế bào được tiếp xúc.

Một phương án của phương pháp được mô tả trong Bản mô tả bao gồm việc cấp lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó để ức chế chức năng của Bmi-1 trong tế bào ung thư in vivo hoặc in vitro, trong tế bào gốc khối u in vivo hoặc in vitro, trong quần thể tế bào gốc ung thư in vivo hoặc in vitro, hoặc trong quần thể tế bào gốc khối u in vivo hoặc in vitro.

Một phương án của phương pháp được mô tả trong Bản mô tả bao gồm việc cấp lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó để làm giảm mức Bmi-1 trong tế bào ung thư in vivo hoặc in vitro, trong tế bào khối u in vivo hoặc in vitro, trong quần thể tế bào gốc ung thư in vivo hoặc in vitro, hoặc trong quần thể tế bào gốc khối u in vivo hoặc in vitro.

Một phương án của phương pháp được mô tả trong Bản mô tả bao gồm việc cấp lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó để ức chế quá trình tăng sinh tế bào ung thư, quá trình tăng sinh tế bào khối u, quá trình tăng sinh tế bào gốc ung thư hoặc quá trình tăng sinh tế bào gốc khối u.

Một phương án được mô tả ở đây bao gồm việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó để bào chế thuốc để ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức Bmi-1 để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 ở đối tượng cần điều trị bao gồm việc cấp lượng hữu hiệu của thuốc cho đối tượng.

Mặc dù không bị giới hạn bởi lý thuyết, song loại bệnh ung thư bất kỳ thông qua trung gian hoặc phụ thuộc vào sự có mặt của Bmi-1 được biểu hiện quá mức đều có thể được điều trị bằng việc sử dụng các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh ung thư” dùng để chỉ các tế bào trong đó Bmi-1 được biểu hiện một cách bất thường hoặc được biểu hiện quá mức và tế bào này phụ thuộc vào Bmi-1 đối với sự tồn tại hoặc sự tăng sinh của nó. Mặc dù không bị giới hạn bởi lý thuyết, các tế bào này có thể là tương tự tế bào gốc hoặc khác biệt nhiều so với tế bào gốc, song các tế bào này dựa vào Bmi-1 để không cho phép kiểm soát sự phân chia tế bào và phát triển khả năng kháng gây độc tế bào, các chất hóa trị liệu.

Theo một phương án khác, thuật ngữ “bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1” dùng để chỉ bệnh ung thư được đặc tả bởi việc các tế bào hoặc một phần của các tế bào từ bệnh nhân bệnh ung thư biểu hiện quá mức Bmi-1 so với các tế bào của bệnh nhân không bị bệnh ung thư (tức là, bệnh nhân bị bệnh ung thư không thể phát hiện được khi được xác định bởi các kỹ thuật thông thường, như quét MRI, CAT, v.v.). Theo cách khác, thuật ngữ này dùng để chỉ các tế bào hoặc một phần của các tế bào của bệnh nhân bệnh ung thư khi so với các tế bào từ các mô bình thường bao quanh của bệnh nhân bệnh ung thư, biểu hiện mức Bmi-1

khác biệt ít nhất 2%, 4%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc hơn, khi được phát hiện bởi phương pháp bất kỳ thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc được mô tả trong Bản mô tả, ví dụ, trong ELISA.

Các ví dụ không nhằm giới hạn về bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 có thể điều trị được bằng việc sử dụng dự định được mô tả ở đây: các bệnh bạch cầu, như nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, các bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, như các bệnh bạch cầu nguyên tủy bào, tiền tủy bào, bệnh ung thư máu, đơn nhân to, và tăng hồng bạch cầu và hội chứng loạn sản tủy; các bệnh bạch cầu mạn tính, như nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (bạch cầu hạt), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào lông; đa hồng cầu nguyên phát; các u lympho như nhưng không chỉ giới hạn ở u lympho dạng Hodgkin, u lympho không phải dạng Hodgkin; các đa u tủy như nhưng không chỉ giới hạn ở đa u tủy không có triệu chứng, đa u tủy xương không thể tiết, u tủy xơ cứng xương, bệnh bạch cầu tế bào ung thư pla, bệnh bạch cầu ung thư pla đơn độc và bệnh bạch bạch cầu ung thư pla tủy xương; Macroglobulin huyết Waldenstrom; loạn sản vô tính đơn có ý nghĩa không xác định được; loạn sản vô tính đơn lành tính; bệnh liên quan chuỗi nặng; các bệnh sacôm mô liên kết và xương như nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh sacôm xương, bệnh sacôm xơ cứng xương, bệnh ung thư xương sụn, bệnh sacôm Ewing, khối tế bào khổng lồ ác tính, bệnh sacôm mô mềm của xương, u nguyên sống, bệnh sacôm u xung quanh, bệnh sacôm mô mềm, bệnh ung thư mạch (u máu ác tính), bệnh sacôm mô mềm, bệnh sacôm Kaposi, bệnh sacôm tĩnh mạch đùi, bệnh sacôm mô mỡ, phù mạch bạch huyết, u bao dây thần kinh, bệnh sacôm cơ vân, bệnh sacôm hoạt dịch; các khối u não thần kinh đệm (tức là, u thần kinh đệm) như nhưng không chỉ giới hạn ở, u tế bào hình sao, u màng não, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh, u thần kinh đệm thân não, u thần kinh đệm đường thị giác, u thần kinh đệm não lan tỏa, u thần kinh đệm hỗn hợp (tức là, u tế bào hình sao ít nhánh), u nguyên bào xốp, bệnh ung thư não glioblastoma multiforme, u không phải tế bào đệm, u dây thần kinh thính giác, u sọ hầu, u nguyên bào tủy, u màng não, u tế bào tuyến, u nguyên bào tuyến tủy, u lympho não nguyên phát; bệnh ung thư vú bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở carcinom

ống tại chỗ, adenocarcinom, bệnh ung thư tiểu thùy tại chỗ (tế bào ung thư),
 carcinom nội ống tuyến, bệnh ung thư vú tủy, bệnh ung thư vú nhầy, bệnh ung thư
 vú dạng ống, bệnh ung thư vú nhú, bệnh Paget, và bệnh ung thư vú viêm; bệnh
 ung thư tuyến thượng thận như nhưng không chỉ giới hạn ở u tủy thượng thận và
 carcinom bướu tuyến thượng thận; bệnh ung thư tuyến giáp như nhưng không chỉ
 giới hạn ở bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú hoặc dạng nang, bệnh ung thư tuyến
 giáp dạng tủy và bệnh ung thư tuyến giáp dạng thoái sản; bệnh ung thư tụy như
 nhưng không chỉ giới hạn ở, u tụy nội tiết, u gastrin, u glucagon, vipoma, khối u
 tiết somatostatin, và u carcinoid hoặc u tụy nội tiết; bệnh ung thư tuyến yên như
 nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh Cushing, u tiết prolactin, u tuyến yên thể to đầu
 chi, và bệnh đái tháo nhạt; các bệnh ung thư mắt như nhưng không chỉ giới hạn ở
 ung thư tế bào sắc tố đen của mắt như khối u ác tính ở mắt xảy ra ở các khu vực
 màu, u ác tính hắc mạc, và u ác tính thể mi, và nguyên bào lưới; các bệnh ung thư
 âm đạo như bệnh ung thư biểu mô gai, adenocarcinom, và u ác tính; các bệnh ung
 thư âm hộ như bệnh ung thư biểu mô gai, u ác tính, adenocarcinom, carcinom tế
 bào đáy, bệnh sacôm, và bệnh Paget; các bệnh ung thư như nhưng không chỉ giới
 hạn ở, bệnh ung thư biểu mô gai, và adenocarcinom; các bệnh ung thư tử cung
 như nhưng không chỉ giới hạn ở carcinom nội mạc tử cung và bệnh sacôm tử
 cung; các bệnh ung thư buồng trứng như nhưng không chỉ giới hạn ở, carcinom
 biểu mô buồng trứng, u đường biên, u tế bào phôi, và u mô đệm; bệnh ung thư
 thực quản như nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư vảy, adenocarcinom,
 carcinom nang VA, carcinom mucoepidermoid, carcinom hình vảy, bệnh sacôm, u
 ác tính, bệnh placancercytoma, ung bướu hung việt, và bệnh ung thư phổi tế bào
 nhỏ (tế bào ung thư); các bệnh ung thư dạ dày như nhưng không chỉ giới hạn ở,
 adenocarcinom, tạo nấm (polyp), loét đại tràng, lan tỏa ngoại biên, rải rác ngoại
 biên, u lympho ác tính, bệnh sacôm mô mỡ, bệnh sacôm mô mềm, và sacôm bệnh
 ung thư biểu mô; các bệnh ung thư ruột kết; các bệnh ung thư trực tràng; các bệnh
 ung thư gan như nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư biểu mô tế bào gan và
 u nguyên bào gan; các bệnh ung thư túi mật, như adenocarcinom; các bệnh ung
 thư đường mật như nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư tuyến giáp dạng
 nhú, thể hạt, và thể lan tỏa; các bệnh ung thư phổi như bệnh ung thư phổi tế bào
 lớn, bệnh ung thư biểu mô gai (carcinom u nang bã nhờn), adenocarcinom, các

bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và tế bào lớn; các bệnh ung thư tinh hoàn như nhưng không chỉ giới hạn ở u nang biểu bì, u tinh, bệnh ung thư tuyến giáp thoái biến, kinh điển (phổ biến), bệnh spermatocytic, nonu tinh, bệnh ung thư biểu mô phôi, carcinom u quái, bệnh ung thư biểu mô rau (u yolk-sac), các bệnh ung thư tuyến tiền liệt như nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư tuyến tiền liệt trong biểu mô, adenocarcinom, bệnh sacôm tĩnh mạch đùi, và bệnh sacôm cơ vân; các bệnh ung thư dương vật; các bệnh ung thư đường miệng như nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư biểu mô gai; các bệnh ung thư cơ bản; các bệnh ung thư tuyến nước bọt như nhưng không chỉ giới hạn ở adenocarcinom, bệnh ung thư biểu mô dạng nhày bì, và carcinom nang dạng tuyến; các bệnh ung thư họng như nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư tế bào vảy, và các mụn cóc; các bệnh ung thư da như nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư tế bào đáy, bệnh ung thư biểu mô gai và u ác tính, u ác tính dạng phát triển trên bề mặt, u ác tính dạng phát triển thể cục, u tế bào sắc tố, bệnh ung thư tế bào hắc tố; các bệnh ung thư thận như nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, adenocarcinom, bệnh ung thư tuyến thận, bệnh sacôm mô mềm, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp (bể thận và/ hoặc tiết niệu); khối u Wilms; các bệnh ung thư bàng quang như nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư tế bào vảy, adenocarcinom, caxinosacom. Ngoài ra, các bệnh ung thư bao gồm myxosacom, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư nội mạc mạch, bệnh ung thư nội mạc mạch bạch huyết, u trung biểu mô, bệnh ung thư bao hoạt dịch, u nguyên bào mạch máu não, bệnh ung thư biểu mô, u nang tuyến, bệnh ung thư phế quản, bệnh ung thư tuyến mồ hôi, bệnh ung thư tuyến nhờn, bệnh ung thư tuyến giáp và bệnh ung thư tuyến giáp dạng nhú (đối với các rối loạn như vậy, xem ấn phẩm: Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó cũng hữu ích để điều trị, phòng ngừa và/hoặc quản lý nhiều bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 hoặc các bệnh tăng sinh không bình thường khác (trong đó các bệnh như vậy được thông qua trung là sự biểu hiện quá mức Bmi-1 hoặc các mức Bmi-1 cao), bao

gồm (nhưng không chỉ giới hạn ở) các bệnh sau: bệnh ung thư biểu mô, bao gồm các bệnh ung thư biểu mô bàng quang, vú, đại tràng, thận, gan, phổi, buồng trứng, tử cung, dạ dày, cổ tử cung, tuyến giáp và da; bao gồm bệnh ung thư biểu mô gai; các khối u máu của đường bạch huyết, bao gồm bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên limpho bào cấp tính, u lympho bào tế bào T, u lympho tế bào T, u lympho Burkitt; các khối u máu của dòng tủy bào, bao gồm các bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính và mạn tính và bệnh bạch cầu tiền tủy bào; các khối u có nguồn gốc trung mô, bao gồm bệnh sarcoma mô mềm và bệnh ung thư mô liên kết; các khối u khác, bao gồm u ác tính, u tinh, u quái ác tính, u nguyên bào thần kinh; các khối u của hệ thần kinh trung ương và ngoại vi, bao gồm u tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm, và u tế bào Schwannomas; các khối u có nguồn gốc trung mô, bao gồm bệnh sarcoma mô mềm, bệnh ung thư mô liên kết, và bệnh sarcoma xơ cứng xương; và các khối u khác, bao gồm u ác tính, bệnh khô da sắc tố, u gai sừng, u tinh, bệnh ung thư tuyến giáp thể nang và u quái ác tính. Theo một số phương án, các bệnh ung thư liên quan tới các bất thường về sự chết theo chương trình được điều trị theo các phương pháp được mô tả trong Bản mô tả. Các bệnh ung thư này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở các u lympho thể nang, các ung thư có đột biến p53, các khối u phụ thuộc hormone của vú, tuyến tiền liệt và buồng trứng, và các tổn thương tiền ung thư như đa polyp tuyến gia đình, và các hội chứng loạn sản tủy. Theo các phương án cụ thể, các thay đổi ác tính hoặc rối loạn tăng sinh (như bệnh metaplasia và loạn sản), hoặc các rối loạn tăng sinh quá mức của da, phổi, gan, xương, não, dạ dày, đại tràng, vú, tuyến tiền liệt, bàng quang, thận, tử cung, buồng trứng, và/hoặc tử cung được điều trị theo các phương pháp được mô tả trong Bản mô tả. Theo các phương án cụ thể khác, bệnh sarcoma, hoặc u ác tính được điều trị như được mô tả trong Bản mô tả

Theo một phương án cụ thể, bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 được điều trị như được mô tả trong Bản mô tả là bệnh bạch cầu, u lympho hoặc u tủy (ví dụ, đa u tủy). Các ví dụ không nhằm giới hạn về các bệnh bạch cầu và ung thư đường máu khác thông qua trung gian Bmi-1 có thể điều trị được bằng các phương pháp được mô tả trong Bản mô tả bao gồm bệnh bạch cầu nguyên limpho bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu tế bào B limpho nguyên bào cấp tính, bệnh

bạch cầu tế bào T limpho nguyên bào cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính (APL), bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính, bệnh tăng hồng bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu megakaryoblastic cấp tính, bệnh bạch cầu ung thư máu cấp tính, bệnh bạch cầu không liên quan đến lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu không phân định cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (CML), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), và bệnh bạch cầu tế bào lông.

Các ví dụ không nhằm giới hạn về các u lympho thông qua trung gian Bmi-1 có thể được điều trị theo các phương pháp được mô tả trong Bản mô tả bao gồm u lympho dạng Hodgkin, u lympho không phải dạng Hodgkin, đa u tủy, Macroglobulin huyết Waldenström, bệnh liên quan chuỗi nặng, và đa hồng cầu nguyên phát.

Theo một phương án khác, bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 được điều trị như được mô tả trong Bản mô tả là khối u rắn. Các ví dụ về các khối u rắn có thể được điều trị theo các phương pháp được mô tả trong Bản mô tả bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở bệnh sacôm mô mềm, myxosarcoma, bệnh sacôm mô mỡ, bệnh ung thư xương sụn, bệnh ung thư tạo xương, u nguyên sừng, bệnh ung thư mạch, endotheliosarcoma, phù mạch bạch huyết, bệnh ung thư nội mạc mạch, bệnh ung thư mạch bạch huyết, u trung biểu mô, khối u Ewing, bệnh sacôm tĩnh mạch đùi, bệnh sacôm cơ vân, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đường miệng, bệnh ung thư mũi, bệnh ung thư họng, bệnh ung thư biểu mô gai, bệnh ung thư tế bào đáy, adenocarcinom, bệnh ung thư tuyến mô hôi, bệnh ung thư tuyến nhờn, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến giáp dạng nhú, u nang tuyến huết thanh, bệnh ung thư tủy, bệnh ung thư phế quản, các bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, gan, bệnh ung thư ống mật, bệnh ung thư biểu bì mô rau, u tinh, bệnh ung thư phôi, khối u Wilms, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư biểu mô, u thần kinh đệm, bệnh ung thư não glioblastoma multiforme, u tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u sọ hầu, u màng não, khối u tuyến tụy, u nguyên bào mạch máu

não, u dây thần kinh thính giác, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh, u màng não, bệnh ung thư da, u ác tính, u nguyên bào thần kinh, và nguyên bào lưới.

Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở bệnh ung thư não, ung dạ dày, bệnh ung thư máu, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư phổi tế bào lớn, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư biểu mô vú hoặc các bệnh sacôm, bệnh ung thư thực quản hoặc các bệnh sacôm, bệnh ung thư dạ dày hoặc các bệnh sacôm, bệnh sacôm mô mềm, u nguyên bào xẹp, u thần kinh đệm não lan tỏa, u nguyên bào tủy, u nguyên bào thần kinh, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho không phải dạng Hodgkin tế bào B, u lympho dạng Hodgkin hoặc bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính hoặc mạn tính.

Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở các khối u tái phát sau khi trị liệu cho dù đã cải thiện sau khi áp dụng các kỹ thuật chiếu xạ và phẫu thuật. Khối u tái phát có thể xảy ra vì nhiều nguyên nhân, với một giải thích hợp lý là sự tồn tại của các tế bào gốc ung thư (CSC) hoặc các tế bào gốc khối u (các tế bào khởi đầu khối u) trong quần thể khối u. Các CSC được xác định là một quần thể của các tế bào gốc liên quan tới nhiều loại bệnh ung thư máu, bệnh ung thư khối u rắn hoặc bệnh ung thư di căn. Các tế bào gốc khối u là các tế bào được tìm thấy cụ thể trong khối u. Cả hai đều có đặc điểm tương tự như các tế bào gốc bình thường. Cũng giống như các tế bào gốc bình thường, các CSC và các tế bào gốc khối u có khả năng tự làm mới. Không giống như các tế bào gốc bình thường, do sự hiện diện lâu dài của Bmi-1 ở mức cao, các CSC và các tế bào gốc khối u không có sự khác biệt về giai đoạn cuối và sinh sôi nảy nở không kiểm soát được. Khả năng tăng cường sửa chữa ADN của chúng cũng có thể làm cho chúng kháng với độc tố tế bào, thuốc hóa trị liệu được thiết kế để tiêu diệt các tế bào ung thư và các tế bào khối u. Do đó, việc hướng đích các CSC và các tế bào gốc khối u biểu hiện quá mức Bmi-1 có thể là một cách tiếp cận hiệu quả để điều trị bệnh ung thư. Một cách tiếp cận nữa là hướng đích là các yếu tố phiên mã khác nhau chịu trách nhiệm duy trì khả năng tự đổi mới của các CSC và các tế bào gốc khối u.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” dùng để chỉ: (i)

việc phòng ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh xuất hiện ở đối tượng có thể dễ bị mắc bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh nhưng chưa từng được chẩn đoán là có bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh; (ii) ức chế bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, tức là kìm hãm sự phát triển của chúng; và/hoặc (iii) làm thuyên giảm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, tức là gây ra sự thoái biến của bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ các loài người, ngựa, trâu, bò, chuột, thỏ, chó và mèo. Theo một số phương án, thuật ngữ “đối tượng” chỉ động vật có vú hoặc động vật có xương sống máu nóng. Theo các phương án khác, thuật ngữ “đối tượng” là để chỉ người. Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “người bệnh” có thể được sử dụng thay cho các thuật ngữ “đối tượng” và “người”.

Theo các phương án nhất định, đối tượng là người có độ tuổi nằm trong khoảng từ 0 đến 6 tháng tuổi, từ 6 đến 12 tháng tuổi, từ 6 đến 18 tháng tuổi, từ 18 đến 36 tháng tuổi, từ 1 đến 5 tuổi, từ 5 đến 10 tuổi, từ 10 đến 15 tuổi, từ 15 đến 20 tuổi, từ 20 đến 25 tuổi, từ 25 đến 30 tuổi, từ 30 đến 35 tuổi, từ 35 đến 40 tuổi, từ 40 đến 45 tuổi, từ 45 đến 50 tuổi, từ 50 đến 55 tuổi, từ 55 đến 60 tuổi, từ 60 đến 65 tuổi, từ 65 đến 70 tuổi, từ 70 đến 75 tuổi, từ 75 đến 80 tuổi, từ 80 đến 85 tuổi, từ 85 đến 90 tuổi, từ 90 đến 95 tuổi hoặc từ 95 đến 100 tuổi. Theo một số phương án, đối tượng là trẻ sơ sinh. Theo các phương án khác, đối tượng là trẻ em. Theo các phương án khác, đối tượng là người chưa trưởng thành. Theo các phương án khác, đối tượng là người trưởng thành. Theo các phương án khác nữa, đối tượng là người già.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “người già” dùng để chỉ người 65 tuổi trở lên; thuật ngữ “người trưởng thành” dùng để chỉ người 18 tuổi trở lên; thuật ngữ “người chưa trưởng thành” dùng để chỉ người nằm trong độ tuổi từ 1 đến 18 tuổi; thuật ngữ “trẻ sơ sinh” dùng để chỉ trẻ nằm trong độ tuổi sơ sinh tới 1 tuổi; và, thuật ngữ “trẻ em” dùng để chỉ người nằm trong độ tuổi từ 1 đến 3 tuổi.

Theo các phương án nhất định, đối tượng đang ở tình trạng bị suy giảm miễn dịch hoặc trạng thái bị suy giảm miễn dịch hoặc có nguy cơ bị suy giảm miễn dịch hoặc đã bị suy giảm miễn dịch. Theo các phương án nhất định, đối

tượng đang tiếp nhận hoặc hồi phục từ trị liệu ức chế miễn dịch. Theo các phương án nhất định, đối tượng có hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư, AIDS, hoặc nhiễm trùng. Theo các phương án nhất định, đối tượng, sẽ hoặc đã trải qua phẫu thuật, hóa trị liệu và/hoặc xạ trị liệu. Theo các phương án nhất định, đối tượng có chứng xơ nang, chứng xơ hóa phổi hoặc một tình trạng bệnh khác ảnh hưởng tới phổi. Theo các phương án nhất định, đối tượng có, sẽ hoặc được ghép mô.

Theo một số phương án, bệnh ung thư của đối tượng, do sự biểu hiện quá mức của Bmi-1 trong các tế bào ung thư, các tế bào khối u, các tế bào gốc ung thư hoặc các tế bào gốc khối u của chúng, đã chứng tỏ bị bất ứng với các phương pháp trị liệu "tiêu chuẩn chăm sóc" thông thường (trừ hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó), khiến cho người bệnh bị ngưng trị liệu thông thường. Theo một phương án, mặc dù không bị giới hạn bởi lý thuyết, thuật ngữ "bất ứng" có nghĩa là ít nhất một phần đáng kể của các tế bào ung thư, các tế bào khối u, các tế bào gốc ung thư hoặc các tế bào gốc khối u tiếp tục sinh sôi nảy nở do sự biểu hiện quá mức của Bmi-1, không phụ thuộc vào việc trị liệu. Việc xác định xem liệu rằng bệnh ung thư có bị bất ứng hay không với một trị liệu cụ thể có thể được thực hiện in vivo hoặc in vitro bởi phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để đánh giá hiệu quả của một trị liệu trên các tế bào ung thư, các tế bào khối u, các tế bào gốc ung thư hoặc các tế bào gốc khối u, bằng cách sử dụng các hiểu biết được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật lĩnh vực kỹ thuật này về thuật ngữ "bất ứng" cho công việc như vậy. Theo các phương án nhất định, người bệnh có bệnh ung thư bất ứng do sự biểu hiện quá mức của Bmi-1 là người bệnh trong đó bệnh ung thư không đáp ứng hoặc kháng với một trị liệu thông thường hoặc "tiêu chuẩn chăm sóc". Theo các phương án nhất định, người bệnh có bệnh ung thư bất ứng có bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 tiến triển. Sự tiến triển bệnh, do sự thiếu đáp ứng lâm sàng với một trị liệu, được xác định khi u hoặc khối u không được tận diệt một cách đáng kể và/hoặc các triệu chứng không thuyên giảm một cách đáng kể. Việc xác định xem liệu rằng một người bệnh có bệnh ung thư bất ứng thông qua trung gian Bmi-1 hay không có thể được thực hiện in vivo hoặc in vitro bởi phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để đánh giá hiệu lực của trị liệu điều trị bệnh ung thư, bằng cách sử dụng các

hiều biết được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật lĩnh vực kỹ thuật này về thuật ngữ “bất ứng” cho công việc như vậy.

Theo các phương án nhất định, người bệnh cần được điều trị theo các phương pháp được mô tả trong Bản mô tả là người bệnh đã từng được điều trị bằng các chất kháng sinh, các chất kháng virus, các thuốc kháng nấm, hoặc các sinh học trị liệu khác, trị liệu miễn dịch hoặc trị liệu kháng ung thư. Nằm trong số các bệnh nhân này là các bệnh nhân bị bệnh ung thư bất ứng thông qua trung gian Bmi-1 hoặc bệnh nhân quá bé để áp dụng các phương pháp trị liệu thông thường. Theo một số phương án, người bệnh đang được điều trị là xa lạ với việc điều trị, chưa từng được tiếp nhận trị liệu trước đó bất kỳ. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, người bệnh cần được điều trị có thể tiếp nhận trị liệu phân tử nhỏ.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó có thể được cấp phòng ngừa cho người bệnh để phòng ngừa sự khởi phát của bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 ở người bệnh có nguy cơ phát triển bệnh ung thư. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó có thể được cấp trị liệu cho người bệnh dễ bị mắc cảm với các phản ứng phụ với các phương pháp trị liệu thông thường. Theo một số phương án, đối tượng được cấp một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó là chưa từng được tiếp nhận trị liệu trước đó. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được cấp cho đối tượng đã từng được tiếp nhận một trị liệu trước đó. Theo một số phương án, đối tượng được cấp hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó đã dùng một trị liệu trước đó do sự thiếu lợi ích từ trị liệu, các tác dụng phụ do trị liệu hoặc mức độc tính không thể chấp nhận được.

Theo một số phương án, đối tượng được cấp một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, sẽ hoặc đã trải qua phẫu thuật, hóa trị liệu, trị liệu kháng thể, trị liệu hormone và/hoặc xạ trị liệu. Theo các phương án nhất định, người bệnh đã trải qua phẫu thuật để loại bỏ u hoặc khối u. Theo các phương án nhất định, đối tượng sẽ, hoặc đã, hoặc vừa trải qua ca cấy ghép mô hoặc cơ quan.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, các thuật ngữ “lượng hữu hiệu,” “lượng hữu hiệu phòng ngừa” hoặc “lượng hữu hiệu trị liệu” chỉ lượng của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó có hiệu quả để ức chế chức năng protein

Bmi-1 và làm giảm mức protein Bmi-1, như được mô tả trong Bản mô tả, và nhờ vậy tạo ra tác dụng phòng ngừa, trị liệu, làm thuyên giảm, ức chế hoặc ngăn chặn đối với bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 ở người bệnh cần điều trị.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” liên quan tới việc cung cấp hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó cho người bệnh, dùng để chỉ lượng hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó đủ để đạt được ít nhất một hoặc nhiều hiệu quả sau, khi có thể, ở người bệnh hoặc trong (các) tế bào của người bệnh: (i) ức chế chức năng protein Bmi-1; (ii) làm giảm mức hoặc lượng protein Bmi-1; (iii) làm giảm hoặc làm thuyên giảm mức độ trầm trọng của bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 hoặc triệu chứng liên quan tới nó; (iv) ngăn chặn sự tiến triển của bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 hoặc triệu chứng liên quan tới nó; (v) làm thoái biến bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 hoặc triệu chứng liên quan tới nó; (vi) ngăn chặn sự phát triển hoặc sự khởi phát của bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 hoặc triệu chứng liên quan tới nó; (vii) ngăn chặn sự tái phát của bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 hoặc triệu chứng liên quan tới bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1; (viii) làm giảm khoảng thời gian của triệu chứng liên quan tới bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1; (ix) làm giảm hoặc giảm thiểu quần thể tế bào gốc ung thư hoặc tế bào gốc khối u; (x) làm giảm hoặc giảm thiểu sự phát triển của u hoặc khối u biểu hiện quá mức Bmi-1; (xi) làm giảm hoặc giảm thiểu sự tăng sinh của các tế bào ung thư hoặc các tế bào khối u; (xii) làm giảm hoặc giảm thiểu sự tạo thành của u hoặc khối u biểu hiện quá mức Bmi-1; (xiii) loại trừ hoặc kiểm soát bệnh ung thư sơ cấp, khu vực và/hoặc di căn thông qua trung gian Bmi-1; (xiv) làm giảm tỷ lệ tử vong ở người bệnh; (xv) làm tăng số bệnh nhân có thuyên giảm bệnh; (xvi) kéo dài khoảng thời gian thuyên giảm ở bệnh nhân; (xvii) kích cỡ của u hoặc khối u biểu hiện quá mức Bmi-1 được duy trì hoặc được kiểm soát sao cho kích cỡ không tăng hoặc chỉ tăng tới mức dưới kích cỡ của khối u sau khi cung cấp trị liệu tiêu chuẩn khi đo được bằng các phương pháp thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, như quét MRI, tia X và CAT; (xviii) kéo dài khoảng trễ về sự tiến triển bệnh; (xix) tăng tỷ lệ bệnh nhân sống sót; (xx) làm giảm tỷ lệ mắc phải của người bệnh nhập viện; (xxi) làm giảm thời gian nằm viện của người bệnh; (xxii) tăng cường hoặc cải thiện hiệu quả

phòng bệnh hoặc hiệu quả trị liệu của một trị liệu khác; (xxiii) giảm bớt các triệu chứng liên quan tới bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1; (xxiv) làm tăng tỷ lệ sống sót của bệnh nhân không ung thư; và/hoặc (xxv) làm tăng tỷ lệ sống sót của bệnh nhân bệnh ung thư không có triệu chứng.

Nói chung, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” cũng bao gồm lượng hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được cấp cho người bệnh nằm trong khoảng khoảng từ 0,001mg/Kg/ngày đến 500mg/Kg/ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 0,01mg/Kg/ngày đến 500mg/Kg/ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 500mg/Kg/ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 1,0mg/ngày đến 500mg/Kg/ngày, với một liều đơn, chia nhỏ, hoặc liên tục cho người bệnh hoặc đối tượng có thể trọng nằm trong khoảng từ 40 đến 200Kg (liều lượng này có thể được điều chỉnh cho bệnh nhân hoặc các đối tượng nằm trên hoặc dưới khoảng này, đặc biệt là trẻ em dưới 40 Kg). Đối tượng trưởng thành tiêu biểu được dự liệu có thể trọng trung bình nằm trong khoảng từ 60 đến 100 Kg. Lượng hữu hiệu cho đối tượng cũng sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm thể trọng, khẩu phần ăn và sức khỏe của đối tượng. Lượng hữu hiệu cho một người bệnh nhất định có thể được xác định theo quyết định của người có hiểu biết trung bình và bác sỹ.

Theo một phương án khác, khi liều lượng hằng ngày được điều chỉnh dựa trên thể trọng của đối tượng hoặc người bệnh, các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được bào chế để phân phối với liều lượng khoảng 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 5,0, 10, 20 hoặc 50mg/Kg/ngày. Liều lượng hằng ngày được điều chỉnh dựa trên thể trọng của đối tượng hoặc người bệnh có thể được cấp dưới dạng liều lượng đơn, chia nhỏ hoặc liên tục. Theo các phương án trong đó liều lượng của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được đưa ra nhiều lần mỗi ngày, thì liều lượng này có thể được cấp một lần, hai lần, ba lần, hoặc nhiều lần mỗi ngày. Theo một phương án khác, đối tượng được cấp một hoặc nhiều liều lượng với lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, trong đó các lượng hữu hiệu có thể không giống nhau cho mỗi liều lượng.

Phương án khác được mô tả theo sáng chế bao gồm lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó nằm trong khoảng từ 0,001mg/Kg/ngày đến 500mg/Kg/ngày.

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó để sử dụng để bào chế thuốc hoặc để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 ở đối tượng cần điều trị, được dự liệu để bao gồm lượng nằm trong khoảng từ 0,1 μ g đến 3500mg được cấp hằng ngày; nằm trong khoảng từ 0,1 μ g đến 3500mg được cấp hằng ngày; nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 3500mg được cấp hằng ngày; nằm trong khoảng từ 1mg đến 3500mg được cấp hằng ngày; nằm trong khoảng từ 1mg đến 3000mg được cấp hằng ngày; nằm trong khoảng từ 0,05mg đến 1500mg được cấp hằng ngày; nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 1500mg được cấp hằng ngày; nằm trong khoảng từ 1mg đến 1500mg được cấp hằng ngày; nằm trong khoảng từ 5mg đến 1500mg được cấp hằng ngày; nằm trong khoảng từ 10mg đến 600mg được cấp hằng ngày; nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 2000mg được cấp hằng ngày; hoặc, lượng nằm trong khoảng từ 5,0mg đến 1500mg được cấp hằng ngày.

Phương án khác được mô tả theo sáng chế bao gồm lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó nằm trong khoảng từ 0,1 μ g đến 3500mg.

Đối với hợp chất có Công thức (I) bất kỳ hoặc dạng của nó, lượng hữu hiệu có thể được ước tính vào lúc đầu hoặc là trong các thử nghiệm nuôi cấy tế bào hoặc trên các mô hình động vật có liên quan, như mô hình động vật chuột, hắc tinh tinh, khỉ hoặc khỉ vàng tamarin. Các mô hình động vật có liên quan cũng có thể được áp dụng để xác định khoảng nồng độ và đường dùng thuốc thích hợp. Thông tin như vậy sau đó có thể được sử dụng để xác định các liều lượng hữu ích và đường cung cấp ở người. Hiệu quả trị liệu và độc tính có thể được xác định bởi các phương pháp dược học tiêu chuẩn trong các nuôi cấy tế bào hoặc các động vật thử nghiệm, ví dụ ED₅₀ (liều lượng có hiệu quả trị liệu ở 50% quần thể) và LD₅₀ (liều gây chết 50% quần thể). Tỷ lệ liều lượng giữa tác dụng trị liệu và tác dụng gây độc là chỉ số trị liệu, và có thể được biểu hiện dưới dạng tỷ lệ, LD₅₀/ED₅₀. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu là để sao cho đạt được chỉ số trị liệu lớn.

Theo các phương án tiếp theo, liều lượng này nằm trong khoảng các nồng độ tuần hoàn bao gồm ED₅₀ có độc tính rất ít hoặc không độc tính. Liều lượng này có thể thay đổi trong khoảng này tùy thuộc vào dạng liều lượng được sử dụng, tính nhạy cảm của người bệnh, và đường dùng thuốc.

Đặc biệt hơn, mối quan hệ nồng độ-tác dụng sinh học được quan sát đối với hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó cho thấy nồng độ huyết tương hướng đích nằm trong khoảng từ 0,001 µg/mL đến 50 µg/mL, nằm trong khoảng từ 0,01 µg/mL đến 20 µg/mL, nằm trong khoảng từ 0,05 µg/mL đến 10 µg/mL, hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 µg/mL đến 5 µg/mL. Để đạt được các nồng độ huyết tương như vậy, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được cấp với các nồng độ thay đổi nằm trong khoảng từ 0,1 µg đến 100000 mg, tùy thuộc vào đường dùng thuốc với các liều lượng đơn, được chia nhỏ, hoặc liên tục cho người bệnh có thể trọng nằm trong khoảng từ 40 đến 100 kg (liều lượng này có thể được điều chỉnh cho bệnh nhân có thể trọng nằm trên hoặc dưới khoảng này, đặc biệt là trẻ em dưới 40 kg).

Liều lượng chính xác sẽ được quyết định bởi nhà thực hành chuyên nghiệp, trên cơ sở xem xét các yếu tố liên quan tới đối tượng. Liều lượng và việc cung cấp có thể được điều chỉnh để tạo ra các mức thỏa đáng của (các) hoạt chất hoặc để duy trì tác dụng được mong muốn. Các yếu tố có thể được xét đến bao gồm mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, sức khỏe chung của đối tượng, sắc tộc, độ tuổi, thể trọng, và giới tính của đối tượng, chế độ ăn uống, thời điểm và tần suất cung cấp thuốc, sự kết hợp thuốc, tính nhạy cảm phản ứng, kinh nghiệm với các liệu pháp trị liệu kháng khuẩn khác, và sự dung nạp/đáp ứng với trị liệu. Các dược phẩm tác dụng kéo dài có thể là được cấp mỗi 2, 3 hoặc 4 ngày, sau mỗi tuần, hoặc sau mỗi hai tuần tùy thuộc vào chu kỳ bán thải và tốc độ thanh thải của chế phẩm cụ thể.

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được cấp cho đối tượng qua đường phân phối thuốc bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ không nhằm giới hạn bao gồm các đường cung cấp qua đường miệng, mắt, trực tràng, má, khu trú, mũi, móng mắt, dưới da, trong cơ, trong ven (tiêm nhanh và tiêm truyền), trong sọ, qua da, và phổi.

Các chất chuyển hóa của các hợp chất

Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế là các sản phẩm trao đổi chất in vivo của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó. Các sản phẩm như vậy có thể được tạo ra, ví dụ, từ sự oxy hóa, sự khử, sự thủy phân, sự amit hóa, sự glucuronit hóa, sự este hóa và tương tự của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được cung cấp, chủ yếu là do các quy trình enzym. Do đó, các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế bao gồm các hợp chất được tạo ra bởi quy trình bao gồm việc cho hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế tiếp xúc với mô động vật có vú hoặc động vật có vú trong khoảng thời gian đủ để tạo ra sản phẩm trao đổi chất của nó.

Các sản phẩm như vậy thường được nhận diện bởi việc điều chế chất đồng phân đồng vị được gắn nhãn phóng xạ (ví dụ, C^{14} hoặc H^3) của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, cung cấp hợp chất được gắn nhãn phóng xạ này với liều lượng có thể phát hiện được (ví dụ, lớn hơn khoảng 0,5mg/kg) cho động vật có vú như chuột, chuột nhắt, chuột lang, chó, khỉ hoặc người, trong khoảng thời gian đủ để cho sự chuyển hóa xảy ra (thường nằm trong khoảng từ 30 giây đến 30 giờ), và nhận diện các sản phẩm chuyển hóa trao đổi chất từ các mẫu nước tiểu, mật, máu hoặc các mẫu sinh học khác. Các sản phẩm này dễ dàng được phân lập được do chúng được "gắn nhãn phóng xạ" do giàu đồng vị phóng xạ (các chất còn lại được phân lập bởi việc sử dụng các kháng thể có khả năng gắn kết các epitop sống sót trong chất chuyển hóa). Các cấu trúc chất chuyển hóa được xác định theo cách thức thông thường, ví dụ, bởi phép phân tích MS hoặc NMR. Nói chung, sự phân tích các chất chuyển hóa có thể được thực hiện theo cùng cách như các nghiên cứu chuyển hóa thuốc thông thường đã biết rõ đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các sản phẩm chuyển hóa, miễn là chúng không bị phát hiện in vivo, là hữu ích trong các thử nghiệm chẩn đoán cho việc định liều trị liệu các hợp chất được mô tả ở đây, ngay cả khi bản thân chúng không có hoạt tính sinh học.

Các trị liệu kết hợp

Các phương pháp điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 ở đối tượng cần điều trị, ngoài phương pháp được mô tả trong Bản mô tả, còn bao gồm việc cấp cho đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được chọn trong số các chất chống ung thư, các chất chống tăng sinh, các chất hóa trị liệu, các chất điều biến miễn dịch, các chất chống tạo mạch, các chất kháng viêm, chất alkyl hóa, các chất kháng viêm xteroid và không xteroid, các chất giảm đau, các chất đối kháng leukotrien, các chất chủ vận β_2 , các chất kháng cholin, các tác nhân hormon, các tác nhân sinh học, các tác nhân gắn kết tubulin, các glucocorticoid, các tác nhân corticosteroid, các chất kháng khuẩn, các kháng histamin, các chất chống sốt rét, các chất kháng virus, các chất kháng sinh và tương tự; và, tùy ý cùng với trị liệu chiếu xạ.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung có thể được cấp cho đối tượng kết hợp với trị liệu hỗ trợ, trị liệu giảm đau, hoặc trị liệu khác không có tác dụng tới bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả được cấp dưới cùng một dược phẩm. Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả được cấp trong các dược phẩm khác nhau. Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả được cấp theo cùng một đường dùng thuốc. Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả được cấp theo các đường dùng thuốc khác nhau.

Theo các phương án khác, các dược phẩm trong đó một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được cấp dưới dạng sản phẩm kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung hữu ích để điều trị bệnh ung thư thông qua trung

gian Bmi-1. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thừa nhận rằng nhiều hoạt chất có thể được cấp ở dạng kết hợp với các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế, nhờ đó sản phẩm có thể có tác dụng gia tăng hoặc hiệp đồng với hoạt tính kháng ung thư của một trong hai hoặc cả hai tác nhân bổ sung và (các) hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ “hiệp đồng,” dùng để chỉ hiệu quả của việc cung cấp sản phẩm kết hợp theo sáng chế là cao hơn so với các hiệu quả cộng thêm của hai hoặc nhiều tác nhân đơn. Theo một phương án cụ thể, tác dụng hiệp đồng của một sản phẩm kết hợp cho phép việc sử dụng các liều lượng thấp hơn của một hoặc nhiều tác nhân và/hoặc cung cấp với tần suất thấp hơn của các tác nhân nêu trên cho đối tượng bị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1. Theo các phương án nhất định, khả năng sử dụng các liều lượng thấp hơn của tác nhân và/hoặc để cung cấp các tác nhân nêu trên với tần suất ít hơn thường làm giảm độc tính đi kèm với việc cung cấp các tác nhân nêu trên cho đối tượng mà không làm giảm hiệu quả của các tác nhân nêu trên trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1. Theo một số phương án, tác dụng hiệp đồng dẫn tới việc cải thiện hiệu quả của mỗi tác nhân để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1. Theo một số phương án, tác dụng hiệp đồng của hỗn hợp các tác nhân ngăn ngừa hoặc làm giảm các tác dụng phụ hoặc không mong muốn đi kèm với việc sử dụng tác nhân đơn bất kỳ. Hỗn hợp gồm các tác nhân trong một sản phẩm như vậy có thể được cấp cho đối tượng trong cùng một dược phẩm. Theo cách khác, các tác nhân này có thể được đồng thời cấp cho đối tượng ở dạng các dược phẩm tách biệt. Các tác nhân này cũng có thể được cấp cho đối tượng theo cùng đường hoặc với các đường cung cấp thuốc khác nhau. Theo một phương án cụ thể, ít nhất một trong số các tác nhân này là hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế.

Cũng có thể kết hợp hợp chất có Công thức (I) bất kỳ hoặc dạng của nó theo sáng chế với tác nhân bổ sung hữu ích để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1, bao gồm các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó như được mô tả trong Bản mô tả, dưới dạng liều lượng đơn nhất, hoặc dưới dạng dạng liều lượng tách biệt được dự liệu để cung cấp một cách đồng thời hoặc lần lượt

cho người bệnh cần điều trị. Khi được cấp một cách lần lượt, hỗn hợp này có thể được cấp dưới dạng hai hoặc nhiều lần cung cấp. Theo một phương án khác, có thể cung cấp một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả theo các đường dùng thuốc khác nhau.

Theo các phương pháp được mô tả trong Bản mô tả, sản phẩm kết hợp có thể bao gồm tổ hợp của các hoạt chất có thể: (1) cùng được bào chế và được cấp hoặc phân phối một cách đồng thời dưới dạng một chế phẩm kết hợp; (2) được phân phối một cách lần lượt hoặc một cách song song ở dạng các sản phẩm tách biệt; hoặc (3) bởi phác đồ trị liệu kết hợp khác bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Khi được phân phối ở dạng các sản phẩm tách biệt theo một phương pháp trị liệu luân phiên, các phương pháp được mô tả trong Bản mô tả có thể gồm việc cung cấp hoặc phân phối, ví dụ, nhưng không nhằm giới hạn, dưới dạng các dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch, viên nén, viên tròn hoặc viên nang tách biệt, hoặc bởi các lần tiêm khác nhau với các lần tiêm tách biệt. Nói chung, khi được cấp luân phiên, liều lượng hiệu quả của mỗi hoạt chất được cấp từng đợt, liều này tiếp sau một liều khác. Trái lại, với việc cung song song hoặc đồng thời, thì liều lượng có hiệu quả của hai hoặc nhiều hoạt chất được cấp cùng với nhau. Sự kết hợp luân phiên khác nhau để cung cấp lần lượt từng đợt hoặc song song cũng có thể được áp dụng.

Các ví dụ cụ thể về các tác nhân như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở các chất điều biến miễn dịch (ví dụ, interferon, penicillamine và tương tự), chất chống tạo mạch, các chất kháng viêm (ví dụ, adrenocorticoit, corticosteroit (ví dụ, beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, triamcinolone, methylprednisolone, prednisolone, prednisone, hydrocortisone), các thuốc kháng viêm glucocorticoit, xteroit và không xteroit (ví dụ, aspirin, ibuprofen, diclofenac, và các chất ức chế COX-2)), các chất giảm đau, các chất đối kháng leukotrien (ví dụ, montelukast, methyl xanthines, zafirlukast, và zileuton), các chất chủ vận β_2 (ví dụ, albuterol, biterol, fenoterol, isoetharie, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, terbutalin formoterol, salmethamol, và salbutamol terbutaline), các chất kháng cholin (ví dụ, ipratropium bromide và oxitropium bromide), các chất

kháng khuẩn (ví dụ, sulphasalazine, dapsone và tương tự), các kháng histamin, các chất chống sốt rét (ví dụ, hydroxycloquin), các chất kháng virus (ví dụ, các chất tương tự nucleosit (ví dụ, zidovudine, acyclovir, gancyclovir, vidarabine, idoxuridine, trifluridine, ribavirin, foscarnet, amantadine, rimantadine, saquinavir, indinavir, ritonavir, và AZT) và các chất kháng sinh (ví dụ, dactinomycin (trước đây gọi là actinomycin), bleomycin, erythromycin, penicillin, mithramycin, và anthramycin (AMC)).

Các ví dụ cụ thể về tác nhân bổ sung có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở: acivicin; aclarubicin; acodazole hydrochloride; acronine; adozelesin; aldesleukin; altretamine; ambomycin; ametantrone acetate; aminoglutethimide; amsacrine; anastrozole; anthracyclin; anthramycin; asparaginase; asperlin; azacitidine; azetepa; azotomycin; batimastat; benzodepa; bicalutamide; bisantrene hydrochloride; bisnafide dimesylate; các bisphosphonat (ví dụ, pamidronate (Aredia[®]), sodium clodronate (Bonefos[®]), axit zoledronic (Zometa[®]), alendronate (Fosamax[®]), etidronate, ibandronate, cismadronate, risedronate, và tiludronate); bizelesin; bleomycin sulfate; brequinar sodium; bropirimine; busulfan; cactinomycin; calusterone; caracemide; carbetimer; carboplatin; carmustine; carubicin hydrochloride; carzelesin; cedefingol; chlorambucil; cirolemycin; cisplatin; cladribine; crisnatol mesylate; cyclophosphamide; cytarabine; dacarbazine; dactinomycin; daunorubicin hydrochloride; decitabine; demethylation agents; dexormaplatin; dezaguanine; dezaguanine mesylate; diaziquone; docetaxel; doxorubicin; doxorubicin hydrochloride; droloxifene; droloxifene citrate; dromostanolone propionate; duazomycin; edatrexate; eflornithine hydrochloride; các chất ức chế EphA2; elsamitrucin; enloplatin; enpromate; epipropidine; epirubicin hydrochloride; erbulozole; esorubicin hydrochloride; estramustine; estramustine phosphate sodium; etanidazole; etoposide; etoposide phosphate; etoprine; fadrozole hydrochloride; fazarabine; fenretinide; floxuridine; fludarabine phosphate; 5-fluorouracil; fluorocitabine; fosquidone; fostriecin sodium; gemcitabine; gemcitabine hydrochloride; histone deacetylase inhibitors; hydroxyurea; idarubicin hydrochloride; ifosfamide;

ilmofoosine; imatinib mesylate; interleukin II (bao gồm interleukin tái tổ hợp II, hoặc rIL2), interferon alpha-2a; interferon alpha-2b; interferon alpha-n1 ; interferon alpha-n3; interferon beta-I a; interferon gamma-I b; iproplatin; irinotecan hydrochloride; lanreotide acetate; lenalidomide; letrozole; leuprolide acetate; liarozole hydrochloride; lometrexol sodium; lomustine; losoxantrone hydrochloride; masoprocol; maytansine; mechlorethamine hydrochloride; các kháng thể kháng CD2; megestrol acetate; melengestrol acetate; melphalan; menogaril; mercaptopurine; methotrexate; methotrexate sodium; metoprine; meturedapa; mitindomide; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomycin; mitosper; mitotane; mitoxantrone hydrochloride; axit mycophenolic; nocodazole; nogalamycin; ormaplatin; oxisuran; paclitaxel; pegaspargase; peliomycin; pentamustine; peplomycin sulfate; perfosfamide; pipobroman; piposulfan; piroxantrone hydrochloride; plicamycin; plomestane; porfimer sodium; porfiromycin; prednimustine; procarbazine hydrochloride; puromycin; puromycin hydrochloride; pyrazofurin; riboprine; rogletimide; safingol; safingol hydrochloride; semustine; simtrazene; sparfosate sodium; sparsomycin; spirogermanium hydrochloride; spiromustine; spiroplatin; streptonigrin; streptozocin; sulofenur; talisomycin; tecogalan sodium; tegafur; teloxantrone hydrochloride; temoporfin; teniposide; teroxirone; testolactone; thiamiprine; thioguanine; thiotepa; tiazofurin; tirapazamine; toremifene citrate; trestolone acetate; triciribine phosphate; trimetrexate; trimetrexate glucuronate; triptorelin; tubulozole hydrochloride; uracil mustard; uredepa; vapreotide; verteporfin; vinblastine sulfate; vincristine sulfate; vindesine; vindesine sulfate; vinepidine sulfate; vinglycinate sulfate; vinleurosine sulfate; vinorelbine tartrate; vinrosidine sulfate; vinzolidine sulfate; volitinib; vorozole; zeniplatin; zinostatin; zorubicin hydrochloride và tương tự.

Các ví dụ về việc điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 bao gồm việc điều trị bằng chất chống ung thư hoặc chống tăng sinh được chọn trong số, nhưng không chỉ giới hạn, ở: 20-Epi-1,25-dihydroxyvitamin D3 (MC 1288, MC 1301, KH 1060); 5-ethynyluracil; abiraterone; aclarubicin; acylfulvene; adecypenol; adozelesin; aldesleukin; các chất đối kháng ALL-TK; altretamine; ambamustine; amidox; amifostine; axit aminolevulinic; amrubicin; amsacrine;

anagrelide; anastrozole; andrographolide; các chất ức chế tăng sinh mạch máu;
 chất đối kháng D; chất đối kháng G; antarelix; anti-dorsalizing morphogenetic
 protein-1; antiandrogen, antiestrogen; antineoplaston; các oligonucleotit đối
 nghĩa; aphidicolin glycinate; các tác nhân điều biến gen chết theo chương trình;
 các tác nhân điều hòa chế theo chương trình; axit apurinic; ara-CDP-DL-PTBA
 (0-palmitoyl-l-thioglycerol); arginine deaminase; asulacrine; atamestane;
 atrimustine; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin;
 azatyrosine; các dẫn xuất baccatin III; balanol; batimastat; các chất đối kháng
 BCR/ABL; benzochlorins; benzoylstauosporine; các dẫn xuất beta lactam; beta-
 alethine; betaclamycin B; axit betulinic; chất ức chế bFGF; bicalutamide;
 bisantrene; bisaziridinylspermine; bisnafide; bistratene A; bizelesin; breflate;
 bropirimine; budotitane; buthionine sulfoximine; calcipotriol; calphostin C; các
 dẫn xuất camptothecin; canarypox IL-2; capecitabine; carboxamit-amino-triazol
 (CaRest M3); CARN 700; chất ức chế có nguồn gốc cartilage; carzelesin; chất ức
 chế casein kinaza (ICOS); castanospermine; cecropin B; cetorelix; chlorlins;
 chloroquinoxaline sulfonamide; cicaprost; cis-porphyrin; cladribine; clomifene
 analogues; clotrimazole; collismycin A; collismycin B; combretastatin A4; chất
 tương tự combretastatin; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; cryptophycin 8;
 các dẫn xuất cryptophycin A; curacin A; cyclopentantraquinones; cycloplatum;
 cypemycin; cytarabine ocfosfate (YNK01 or Starasid[®]); yếu tố độc chất;
 cytostatin; dacliximab; decitabine; dehydrodidemnin B; deslorelin;
 dexamethasone; dexifosfamide; dexrazoxane; dexverapamil; diaziquone;
 didemnin B; didox; diethylnorspermine; dihydro-5-azacytidine; dihydrotaxol,
 dioxamycin; diphenyl spiromustine; docetaxel; docosanol; dolasetron;
 doxifluridine; droloxifene; dronabinol; duocarmycin SA; ebselen; ecomustine;
 edelfosine; edrecolomab; eflornithine; elemene; emitefur; epirubicin; epristeride;
 chất tương tự estramustine; estrogen agonists; các chất đối kháng estrogen;
 etanidazole; etoposide phosphate; exemestane; fadrozole; fazarabine; fenretinide;
 filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastine; fluasterone; fludarabine;
 fluorodaunorunicin hydrochloride; forfenimex; formestane; fostriecin;
 fotemustine; gadolinium texaphyrin; gallium nitrate; galocitabine; ganirelix; các

chất ức chế gelatinaza; gemcitabine; các chất ức chế glutathion; các chất ức chế HMG CoA reductaza (ví dụ, atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lescol, lupitor, lovastatin, rosuvastatin, và simvastatin); hepsulfam; heregulin; hexamethylene bisacetamide; hypericin; axit ibandronit; idarubicin; idoxifene; idramantone; ilmofosine; ilomastat; các imidazoacridon; imiquimod; các peptit kích thích miễn dịch; chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng 1 tương tự insulin; chất đối kháng interferon; interferon; interleukin; iobenguane; iododoxorubicin; ipomeanol, 4-iroplact; irsogladine; isobengazole; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triacetate; lanreotide; leinamycin; lenograstim; lentinan sulfate; leptolstatin; letrozole; yếu tố ức chế leukemia; leukocyte alpha interferon; các tổ hợp leuprolide/estrogen/progesterone; leuprorelin; levamisole; LFA-3TIP (xem, Công bố đơn Quốc tế WO93/0686 và Patent Mỹ số 6,162,432); liarozole; chất tương tự polyamin mạch thẳng; disacarit peptit ura mỡ; các hợp chất platin ura mỡ; lissoclinamide 7; lobaplatin; lombricine; lometrexol; lonidamine; losoxantrone; lovastatin; loxoribine; lurtotecan; lutetium texaphyrin; lysofylline; lytic peptides; maitansine; mannostatin A; marimastat; masoprocot; maspin; các chất ức chế matrilysin; các chất ức chế proteinaza kim loại nền; menogaril; merbarone; meterelin; methioninase; metoclopramide; chất ức chế tautomeraza MIF; mifepristone; miltefosine; mirimostim; ARN dài kép không khớp; mitoguazone; mitolactol; chất tương tự mitomycin; mitonafide; yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi mitotoxin-saporin; mitoxantrone; mofarotene; molgramostim; kháng thể đơn dòng, gonadotrophin màng đệm ở người; monophosphoryl lipid A/khung thành tế bào mycobacteria (CWS/MPL); mopidamol; chất ức chế gen kháng đa thuốc; trị liệu trên cơ sở chất ức chế đau 1; tác nhân kháng ung thư mustard; mycaperoxide B; phần chiết thành tế bào mycobacteria; myriaporone; N-axetyldinalin; các benzamid được thế N; nafarelin; nagrestip; hỗn hợp naloxone/pentazocine; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubicin; axit neridronit; endopeptidaza trung tính; nilutamide; nisamycin; chất điều biến nitric oxit; chất chống oxy hóa nitroxit; nitrullyn; 06-benzylguanine; octreotide; okicenone; các oligonucleotit; onapristone; oracin; tác nhân gây cảm ứng xytokin đường miệng; ormaplatin; osaterone; oxaliplatin; oxaunomycin; paclitaxel; các chất tương tự paclitaxel; các dẫn xuất paclitaxel;

palauamine; palmitoylrhizoxin; axit pamidronic; panaxytriol; panomifene;
 parabactin; pazelliptine; pegaspargase; peldesine (BCX-34); pentosan polysulfate
 sodium; pentostatin; pentozole; perflubron; perfosfamide; perillyl alcohol
 dehydrogenase; phenazinomycin; phenylacetate; các chất ức chế phosphataza;
 picibanil; pilocarpine hydrochloride; pirarubicin; piritrexim; placetin A; placetin
 B; các chất ức chế hoạt hóa plasminogen; phức chất platin; các hợp chất platin;
 phức chất platin-triamin; porfimer sodium; porfiromycin; prednisone; propyl bis-
 acridone; prostaglandin J2; các chất ức chế proteasome; các chất điều biến miễn
 dịch trên cơ sở protein A; các chất ức chế protein kinaza C, microalgal; các chất
 ức chế protein tyrosin phosphataza; các chất ức chế purin nucleosit
 phosphorylaza; các purpurin; pyrazoloacridine; thể tiếp hợp hemoglobin
 polyoxyetylen đã pyridoxyl hóa; các chất đối kháng raf; raltitrexed; ramosetron;
 các chất ức chế ras farnesyl protein transferaza; các chất ức chế ras; chất ức chế
 ras-GAP; retelliptine demethylated; rhenium Re 186 etidronate; rhizoxin; các
 ribozym; RII retinamide; rogletimide; rohitukine; romurtide; roquinimex;
 rubiginone B1; ruboxyl; safingol; saintopin; SarCNU; sarcophytol A;
 sargramostim; các giả Sdi 1; semustine; chất ức chế có nguồn gốc già cỗi 1; các
 oligonucleotit thông tin; các chất ức chế truyền tín hiệu; các chất điều biến truyền
 tín hiệu; protein gắn kết kháng nguyên mạch đơn; sizofiran; sobuzoxane; sodium
 borocaptate; sodium phenylacetate; solverol; protein gắn kết somatomedin;
 sonermin; axit sparfosic; spicamycin D; spiromustine; splenopentin; spongistatin
 1; squalamine; chất ức chế tế bào gốc; chất ức chế phân chia tế bào gốc;
 stipiamide; chất ức chế stromelysin; sulfinosine; chất đối kháng peptit ruột siêu
 hoạt động vận mạch; suradista; suramin; swainsonine; glycosaminoglycan tổng
 hợp; tallimustine; 5-fluorouracil; leucovorin; tamoxifen methiodide; tauromustine;
 tazarotene; tecogalan sodium; tegafur; tellurapyrylium; chất ức chế telomeraza;
 temoporfin; temozolomide; teniposide; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine;
 thaliblastine; thiocoraline; thrombopoietin; giả thrombopoietin; thymalfasin; chất
 đối kháng thụ thể thymopoietin; thymotrigan; thyroid stimulating hormone; tin
 ethyl etiopurpurin; tirapazamine; titanocene bichloride; topsentin; toremifene; yếu
 tố tế bào gốc totipotent; chất ức chế dịch mã; tretinoin; triacetyluridine; triciribine;
 trimetrexate; triptorelin; tropisetron; turosteride; chất ức chế tyrosine kinaza;

tyrphostins; chất ức chế UBC; ubenimex; yếu tố ức chế tăng trưởng có nguồn gốc urogenital; chất đối kháng thụ thể urokinaza; vapreotide; variolin B; hệ vectơ, trị liệu gen erythrocyte; thalidomide; velaresol; veramine; verdins; verteporfin; vinorelbine; vinxaltine; volitinib; vorozole; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; zinostatin stimalamer và tương tự.

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế là một hoặc nhiều chất điều biến miễn dịch. Các ví dụ không nhằm giới hạn về các chất điều biến miễn dịch bao gồm các tác nhân chứa protein như xytokin, giả peptit, và các kháng thể (ví dụ, các đoạn ở người, được làm giống như ở người, thể khảm, đơn dòng, đa dòng, Fvs, ScFvs, Fab hoặc F(ab)₂ hoặc các đoạn gắn kết epitop), các phân tử axit nucleic (ví dụ, các phân tử axit nucleic đối nghĩa và các xoắn ốc bậc ba), các phân tử ung thư, các hợp chất hữu cơ, và các hợp chất vô cơ.

Cụ thể, một hoặc nhiều các chất điều biến miễn dịch có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở methotrexate, leflunomide, cyclophosphamide, cytoxan, cyclosporine A, minocycline, azathioprine (Imuran[®]), các kháng sinh (ví dụ, FK506 (tacrolimus)), methylprednisolone (MP), corticosteroid, xteroid, mycophenolate mofetil, rapamycin (sirolimus), mizoribine, deoxyspergualin, brequinar, malononitriloaminde (ví dụ, leflunamide), các chất điều biến thụ thể tế bào T, các chất điều biến thụ thể xytokin, và các chất điều biến các dưỡng bào.

Theo một phương án, chất điều biến miễn dịch là tác nhân hóa trị liệu. Theo một phương án khác, chất điều biến miễn dịch là chất điều biến miễn dịch không phải là tác nhân hóa trị liệu. Theo một số phương án, tác nhân bổ sung được sử dụng không phải là chất điều biến miễn dịch.

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế là một hoặc nhiều chất chống tạo mạch. Các ví dụ không nhằm giới hạn về các chất chống tạo mạch bao gồm các protein, các polypeptit, các peptit, các protein dung hợp, các kháng thể (ví dụ, các đoạn ở người, được làm giống như ở người, thể khảm, đơn dòng, đa dòng, Fvs, ScFvs, Fab, F(ab)₂, và các đoạn gắn kết kháng nguyên của nó) như các

kháng thể gắn kết miễn dịch đặc hiệu với TNF- α , phân tử axit nucleic (ví dụ, các phân tử đối nghĩa hoặc các xoắn bậc ba), các phân tử hữu cơ, các phân tử vô cơ, và các phân tử ung thư làm giảm hoặc ức chế sự tạo mạch. Theo các phương án khác, tác nhân bổ sung không phải là chất chống tạo mạch.

Theo một số phương án, tác nhân bổ sung có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế là một hoặc nhiều chất kháng viêm. Các ví dụ không nhằm giới hạn về các chất kháng viêm bao gồm chất kháng viêm bất kỳ hữu ích để điều trị các rối loạn viêm. Các ví dụ không nhằm giới hạn về các chất kháng viêm bao gồm chất kháng viêm không xteroid (NSAID), chất kháng viêm xteroid, các chất kháng cholin (ví dụ, atropin sulfat, atropin metylnitrat, và ipratropi bromua (ATROVENT[®]), các chất chủ vận β_2 (ví dụ, albuterol (VENTOLIN[®] và PROVENTIL[®]), bitolterol (TORNALATE[®]), levalbuterol (XOPONEX[®]), metaproterenol (ALUPENT[®]), pirbuterol (MAXAIR[®]), terbutlaine (BRETHAIRE[®] và BRETHINE[®]), albuterol (PROVENTIL[®], REPETABS[®], và VOLMAX[®]), formoterol (FORADIL AEROLIZER[®]), salmeterol (SEREVENT[®] và SEREVENT DISKUS[®])), methylxanthin (ví dụ, theophyllin (UNIPHYL[®], THEO-DUR[®], SLO-BID[®], AND TEHO-42[®])) và tương tự. Các ví dụ về NSAID bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở aspirin, ibuprofen, celecoxib (CELEBREX[®]), diclofenac (VOLTAREN[®]), etodolac (LODINE[®]), fenoprofen (NALFON[®]), indomethacin (INDOCIN[®]), ketoralac (TORADOL[®]), oxaprozin (DAYPRO[®]), nabumentone (RELAFEN[®]), sulindac (CLINORIL[®]), tolmentin (TOLECTIN[®]), rofecoxib (VIOXX[®]), naproxen (ALEVE[®], NAPROSYN[®]), ketoprofen (ACTRON[®]), nabumetone (RELAFEN[®]) và tương tự. Các NSAID mang chức năng bởi việc ức chế enzym xyclooxygenaza (ví dụ, COX-1 và/hoặc COX-2). Các ví dụ về các chất kháng viêm xteroid bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở glucocorticoit, dexamethason (DECADRON[®]), corticosteroid (ví dụ, methylprednisolon (MEDROL[®])), cortisone, hydrocortisone, prednisone (PREDNISONE[®] và DELTASONE[®]), prednisolone (PRELONE[®] và PEDIAPRED[®]), triamcinolone, azulfidine, các chất ức chế eicosanoit (ví dụ, prostaglandin, thromboxane, và leukotriene) và tương tự.

Theo các phương án nhất định, tác nhân bổ sung có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế là chất alkyl hóa, nitrosourea, chất chống chuyển hóa, antraxyclin, chất ức chế topoisomeraza II, chất ức chế phân bào và tương tự. Các chất alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở busulfan, cisplatin, carboplatin, chlorambucil, cyclophosphamide, ifosfamide, decarbazine, mechlorethamine, mephalen, temozolomide và tương tự. Các nitrosourea bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở carmustine (BiCNU[®]), lomustine (CeeNU[®]) và tương tự. Các chất chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở 5-fluorouracil, capecitabine, methotrexate, gemcitabine, cytarabine, fludarabine và tương tự. Antraxyclin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, mitoxantrone và tương tự. Các chất ức chế topoisomeraza II bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở topotecan, irinotecan, etoposide (VP-16), teniposide và tương tự. Các chất ức chế phân bào bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, ở các taxan (paclitaxel, docetaxel), và các vinca alkaloid (vinblastine, vincristine, và vinorelbine) và tương tự.

Theo các phương án cụ thể hơn, chất kháng ung thư bổ sung, chất chống tăng sinh hoặc tác nhân hóa trị liệu có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó bao gồm, và không nhằm giới hạn, ở aflibercept, amsacrine, bleomycin, busulfan, capecitabine, carboplatin, carmustine, chlorambucil, cisplatin, cladribine, clofarabine, crisantaspase, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin (IV và liposomal), docetaxel, doxorubicin (IV và liposomal), enzastaurin, epirubicin, etoposide, fludarabine, 5-fluorouracil (5-FU), gemcitabine, gliadel implants, hydroxycarbamide, idarubicin, ifosfamide, imatinib mesylate, irinotecan, lanreotide, lenalidomide, leucovorin, lomustine, melphalan, mercaptopurine, mesna, methotrexate, mitomycin, mitoxantrone, octreotide, oxaliplatin, paclitaxel, pemetrexed, pentostatin, procarbazine, raltitrexed, satraplatin, sorafenib, streptozocin, sunitinib, tegafur-uracil, temozolomide, teniposide, thalidomide, thiotepa, tioguanine, topotecan, treosulfan, vatalanib, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, volitinib, ZD6474, các kháng thể đơn dòng (như bevacizumab, cetuximab, IMC-A12, IMC-1121B, medi-522, rituximab và tương

tự), các chất hormon (như anastrozole, bicalutamide, buserelin, cyproterone, diethylstilbestrol, exemestane, flutamide, goserelin (breast và prostate), letrozole, leuprorelin, medroxyprogesterone, megestrol acetate, tamoxifen, toremifene, triptorelin và tương tự), các tác nhân sinh học (như interferon, interleukin-12 và tương tự), các chất ức chế kinaza tyrosin thụ thể phát sinh hệ mạch máu (RTK) (như AE-941, angiostatin, carboxyamidotriazole, cilengitide, endostatin, halofuginone hydrobromide, 2-methoxyestradiol, squalamine lactate, SU6668 và tương tự), các tác nhân gắn kết tubulin (như combretastatin A4 phosphate và tương tự), các chất ức chế proteinaza kim loại nền (như BMS-275291 và tương tự) và/hoặc chất ức chế serine/threonine/tyrosine kinaza và các tác nhân kháng viêm không xteroit hoặc COX-2 (như celecoxib và tương tự) corticosteroid (như prednisone và tương tự).

Theo các phương án cụ thể hơn, một hoặc nhiều chất kháng ung thư bổ sung, chất chống tăng sinh hoặc tác nhân hóa trị liệu có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được chọn trong số bevacizumab, carboplatin, cisplatin, docetaxel, doxorubicin, exemestane, gemcitabine, 5-fluorouracil, imatinib, irinotecan, sorafenib, sunitinib, temozolomide, volitinib hoặc sự kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó và một hoặc nhiều chất kháng ung thư bổ sung, chất chống tăng sinh hoặc tác nhân hóa trị liệu được sử dụng kết hợp với xạ trị liệu bao gồm việc sử dụng tia x, tia gamma và các nguồn cấp chiếu xạ khác để tiêu diệt các tế bào ung thư hoặc các tế bào khối u. Theo các phương án cụ thể, việc xạ trị liệu được áp dụng dưới dạng sự chiếu xạ chùm tia bên ngoài hoặc xạ trị, trong đó sự chiếu xạ được điều khiển từ một nguồn cấp từ xa. Theo các phương án khác, xạ trị liệu được áp dụng dưới dạng trị liệu bên trong hoặc xạ trị trong đó nguồn phóng xạ được đặt gần với các tế bào ung thư, các tế bào khối u và/hoặc khối u.

Chất chống ung thư, tác nhân chống tăng sinh hoặc tác nhân hóa trị liệu hiện thời, và các phác đồ dùng liều của chúng, các đường dùng thuốc và việc sử dụng một mình hoặc kết hợp được khuyến cáo là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật

này và được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành như Physician's Desk Reference.

Chất chống ung thư bất kỳ, tác nhân chống tăng sinh hoặc tác nhân hóa trị liệu hoặc trị liệu kháng ung thư đã biết là hữu ích, hoặc được sử dụng hoặc hiện đang được sử dụng để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1, có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế. Xem các ấn phẩm: Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D. et al. (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, và Physician's Desk Reference về các thông tin liên quan tới các trị liệu ung thư (ví dụ, bằng cách sử dụng các tác nhân phòng ngừa hoặc trị liệu) được hoặc hiện đang được sử dụng để phòng ngừa, điều trị và/hoặc quản lý ung thư thông qua trung gian Bmi-1.

Các dược phẩm

Sáng chế cũng đề cập tới dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó ở dạng hỗn hợp với tá dược được dụng.

Một phương án theo sáng chế bao gồm dược phẩm được tạo ra bởi quy trình trộn lẫn hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó với tá dược được dụng. Dược phẩm này cũng có thể được bào chế để đạt được độ pH tương thích sinh lý học khoảng 7, nằm trong khoảng từ 3 đến 11.

Một phương án khác theo sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó trong dược phẩm để sử dụng để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1 chứa lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó ở dạng hỗn hợp với tá dược được dụng.

Như được mô tả trong Bản mô tả này, thuật ngữ "chế phẩm" chỉ sản phẩm gồm các thành phần đặc trưng với các hàm lượng đặc trưng, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp của các thành phần đặc trưng với các hàm lượng đặc trưng.

Theo một phương án khác, dược phẩm có thể chứa sản phẩm kết hợp của một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung hữu ích để điều trị bệnh ung thư thông qua trung gian Bmi-1, như tác nhân kháng ung thư, chống tăng sinh, hóa trị liệu hoặc hóa sinh trị liệu.

Thuật ngữ “tá dược được dụng” dùng để chỉ chất bất hoạt dược lý được bào chế để cung cấp cùng với hoạt chất dược tính, như các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế. Thuật ngữ này dùng để chỉ tá dược được dụng bất kỳ có thể được cấp mà không gây độc tính quá mức. Các tá dược được dụng có thể được quyết định một phần bởi chế phẩm cụ thể được cung cấp, cũng như bởi chế độ cụ thể để cung cấp và/hoặc dạng liều lượng. Các ví dụ không nhằm giới hạn về các tá dược được dụng bao gồm các chất mang, các dung môi, các chất làm ổn định, các thuốc phụ trợ, các chất pha loãng, v.v.. Do đó, tồn tại một khoảng rộng các chế phẩm thích hợp của các dược phẩm cho các hợp theo sáng chế được mô tả ở đây (ví dụ, xem: Remington's Pharmaceutical Sciences).

Các tá dược thích hợp có thể là các phân tử chất mang bao gồm các đại phân tử chuyển hóa chậm, lớn như các protein, các polysacarit, các axit polylactic, các axit polyglycolic, các axit amin polyme, các copolyme axit amin, và các kháng thể bất hoạt. Các tá dược điển hình khác bao gồm các chất chống oxy hóa như axit ascorbic; các tác nhân càng hóa như EDTA; các hydrat cacbon như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic; các chất lỏng như các dầu, nước, nước muối, glyxerol và etanol; các tác nhân thẩm ướt hoặc nhũ hoá; các chất đệm pH; và tương tự. Liposom cũng được bao gồm trong định nghĩa của các tá dược được dụng.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng bất kỳ thích hợp cho phương pháp cung cấp đã định. Các chế phẩm thích hợp để cấp qua đường miệng bao gồm các chất rắn, các dung dịch lỏng, nhũ tương và thể huyền phù, trong khi các chế phẩm hít thích hợp để cung cấp cho phổi bao gồm các chất lỏng và bột. Các chế phẩm khác bao gồm sirô, kem bôi, thuốc mỡ, viên nén, và các chất rắn được làm đông khô nhanh mà có thể được hoàn nguyên bằng dung môi tương thích sinh lý học trước khi cung cấp.

Khi được dự liệu để sử dụng qua đường miệng, ví dụ, các viên nén, thuốc viên, thuốc hình thoi, hỗn dịch trong nước hoặc dầu, các dung dịch không nước, hạt hoặc bột dễ phân tán bột (bao gồm các hạt cỡ micro hoặc các hạt nano), nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, sirô hoặc cốm ngọt có thể được bào chế. Các chế phẩm được dự liệu để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết đối với lĩnh vực kỹ thuật này để sản xuất các dược phẩm, và các chế phẩm như vậy có thể chứa một hoặc nhiều các tác nhân bao gồm các chất làm ngọt, các hương liệu, các chất tạo màu và các tác nhân bảo quản, để tạo ra chế phẩm có thể tạo viên được.

Các tá dược được dụng thích hợp để sử dụng kết hợp với các viên nén bao gồm, ví dụ, các chất pha loãng, như các xenluloza, canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, canxi hoặc natri phosphat; các tác nhân làm phân rã, như croscarmelloza natri, povidon đã liên kết ngang, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất liên kết, như povidon, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và các chất làm trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Các viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao bởi kỹ thuật đã biết bao gồm tạo vi nang để làm chậm quá trình phân rã và hấp thu trong đường dạ dày ruột và nhờ đó tạo ra tác động kéo dài trong một khoảng thời gian dài.

Các chế phẩm để sử dụng qua đường miệng cũng có thể được trình bày dưới dạng các viên nang cứng trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn, ví dụ các xenluloza, lactoza, canxi phosphat hoặc kaolan, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm trong đó hoạt chất được trộn với môi trường không nước hoặc dầu, như glycerin, propylen glycol, polyetylen glycol, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ôliu.

Theo các phương án khác, các dược phẩm được mô tả ở đây có thể được bào chế dưới dạng hỗn dịch chứa hợp chất có Công thức (I) hoặc muối của nó ở dạng hỗn hợp trộn với ít nhất một tá dược được dụng thích hợp để sản xuất hỗn dịch. Theo một phương án khác nữa, các dược phẩm được mô tả ở đây có thể được bào chế dưới dạng bột dễ phân tán và hạt thích hợp để điều chế hỗn dịch bởi việc thêm một hoặc nhiều tá dược.

Các tá dược thích hợp để sử dụng liên quan tới hỗn dịch bao gồm chất tạo lũng, như natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxypropyl metyloxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragaccan, gôm acaxia, tác nhân phân tán hoặc thấm ướt như phosphatit có trong tự nhiên (ví dụ, lexitin), sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ, polyoxyetylen stearat), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài (ví dụ, heptadecaetylenoxyetanol), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este không hoàn toàn có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit (ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat); và các chất làm đặc, như carbome, sáp ong, parafin rắn hoặc rượu xetyl. Hỗn dịch này có thể còn chứa một hoặc nhiều chất bảo quản như axit axetic, metyl và/hoặc n-propyl p-hydroxy-benzoat; một hoặc nhiều chất tạo màu; một hoặc nhiều các hương liệu; và một hoặc nhiều chất làm ngọt như sucroza hoặc sacarin.

Các dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dưới dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, như dầu ôliu hoặc dầu lạc, dầu khoáng, như parafin lỏng, hoặc hỗn hợp gồm chúng. Các chất nhũ hóa thích hợp bao gồm gôm có trong tự nhiên, như gôm acaxia và gôm tragaccan; các phosphatit có trong tự nhiên, như lexitin đậu tương, các este hoặc các este không hoàn toàn có nguồn gốc từ các axit béo; các hexitol anhydrit, như sorbitan monooleat; và các sản phẩm ngưng tụ của các este không hoàn toàn này với etylen oxit, như polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương này có thể còn chứa làm ngọt và các hương liệu. Sirô và cồn ngọt có thể được bào chế bằng các chất làm ngọt, như glyxerol, sorbitol hoặc sucroza. Các chế phẩm như vậy có thể còn chứa chất làm dịu, chất bảo quản, hương vị hoặc chất tạo màu.

Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế có thể ở dưới dạng chế phẩm tiêm vô trùng, như nhũ tương trong nước hoặc hỗn dịch trong dầu tiêm vô trùng nước. Các nhũ tương hoặc hỗn dịch như vậy có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sử dụng tác nhân phân tán hoặc thấm ướt và chất tạo lũng thích hợp được đề cập ở trên. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là hỗn dịch hoặc dung dịch tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi có thể dùng được ngoài đường tiêu hóa, không độc, như dung dịch trong 1,2-propan-

diol. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể được bào chế dưới dạng bột đông khô nhanh. Trong số các chất dẫn thuốc có thể chấp nhận được, các dung môi có thể được sử dụng gồm nước, Dung dịch Ringer, và dung dịch đẳng trương natri clorua. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng có thể được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo lửng. Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi nhạt bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono- hoặc di-glyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic cũng có thể được sử dụng trong chế phẩm có thể tiêm truyền được.

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó có thể được cải biến đáng kể bởi việc thế hoặc cộng các nhóm hoá học hoặc sinh học làm cho chúng phù hợp hơn cho việc phân phối (ví dụ, gia tăng về độ tan, hoạt tính sinh học, tính ngon miệng, giảm bớt các phản ứng bất lợi, v.v.), ví dụ, bằng cách este hóa, glycosyl hoá, PEGyl hóa, v.v..

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được bào chế để cấp qua đường miệng ở dạng chế phẩm có thể nâng cao tính sinh khả dụng qua đường miệng của các hợp chất có Công thức (I) như vậy hoặc dạng của nó. Như vậy, các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) hoặc muối của nó, cùng với ít nhất một tá dược được chọn trong số các axit béo mạch trung bình hoặc các propylen glycol este của nó (ví dụ, các propylen glycol este của các axit béo ăn được như các axit caprylic và capric béo) và các chất hoạt động bề mặt được dùng, như dầu thầu dầu đã hydro hóa polyoxyl 40 và tương tự.

Theo các phương án khác, tính sinh khả dụng của các hợp chất có Công thức (I) hoặc một dạng có thể được tăng cường nhờ sử dụng kỹ thuật tối ưu cỡ hạt bao gồm việc điều chế các hạt nano hoặc hỗn dịch nano bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các dạng hợp chất có mặt trong các chế phẩm như vậy bao gồm các dạng vô định hình, vô định hình một phần, tinh thể một phần hoặc tinh thể.

Theo các phương án khác, dược phẩm này có thể còn chứa một hoặc nhiều chất tăng cường tan trong nước, như xyclodextrin. Các ví dụ không nhằm giới hạn về xyclodextrin bao gồm hydroxypropyl, hydroxyetyl, glucosyl, maltosyl và các

dẫn xuất maltotriosyl của α -, β -, và γ -xyclođextrin, và hydroxypropyl- β -xyclođextrin (HPBC). Theo một số phương án, dược phẩm này còn chứa HPBC nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20%, từ 1% đến 15%, hoặc từ 2,5% đến 10%.

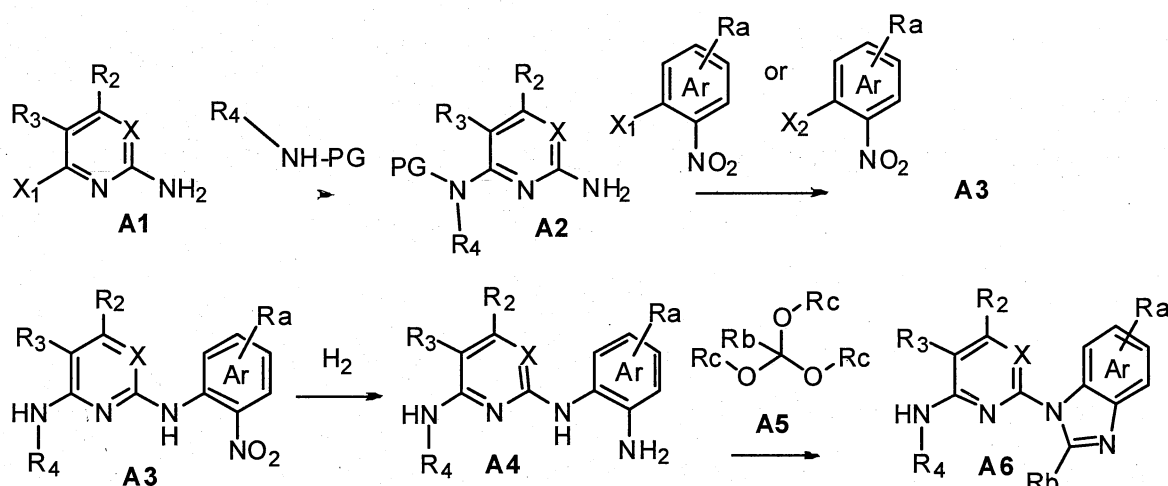
Hàm lượng chất tăng cường tan được sử dụng có thể phụ thuộc vào hàm lượng của hoạt chất trong chế phẩm.

Các ví dụ tổng hợp chung

Như được mô tả bởi sáng chế, các phương pháp để điều chế các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế thường sử dụng các phương pháp tổng hợp đã biết tiêu chuẩn. Nhiều nguyên liệu ban đầu là thương phẩm có sẵn hoặc có thể được điều chế trong các Ví dụ tổng hợp cụ thể bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc biến đổi nhóm chức để cải biến phân tử thế cũng có thể được thực hiện khi được phép về mặt hóa học và được xem là bao gồm trong phạm vi của các Sơ đồ chung và hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó có thể được điều chế như được mô tả trong các sơ đồ ở dưới.

Sơ đồ A

Các hợp chất Pyrimidin được thế Benzimidazol



Hợp chất được thế amin A1 (trong đó X_1 là nguyên tử halogen được chọn trong số brom, clo hoặc iodo) được nối ghép với các aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl amin được thế khác nhau (trong đó PG là nhóm bảo vệ trình bày tùy ý được thế một lần trên amin) với sự có mặt của bazơ mạnh (như KOtBu, NaOtBu,

NaO^tAm, NaH, NaHMDS và tương tự) trong dung môi (như THF, DMF và tương tự) để tạo ra Hợp chất A2.

Khi một hoặc cả hai R₂ và R₃ tùy ý là halogen, thì Hợp chất sản phẩm A2 được tạo ra dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân vùng, trong đó thuật ngữ “Sep” dùng để chỉ việc phân lập chất đồng phân của hợp chất được mong muốn A2 được tiến hành trước từ hỗn hợp này bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, tiếp đó là khử nhóm bảo vệ.

Theo cách khác, Hợp chất A2 có thể được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất A1 với các aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl amin được thế khác nhau (trong đó nhóm bảo vệ không có mặt) với sự có mặt của hỗn hợp gồm phối tử phosphino:nguồn cấp paladi (trong đó nguồn cấp paladi được chọn trong số Pd₂(dba)₃, PdCl₂(allyl), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ và tương tự và phối tử phosphino được chọn trong số PCy₃, Q-Phos, XPhos và tương tự; theo cách khác, chất xúc tác thương phẩm như Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ và tương tự có thể được sử dụng), tiếp đó là tách khi cần.

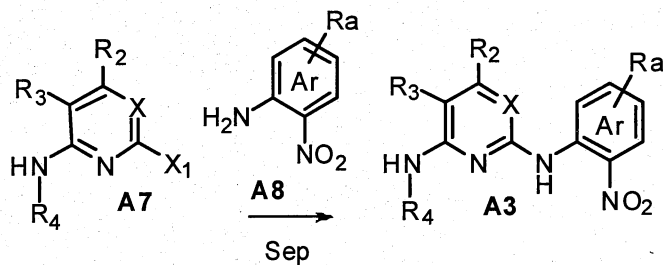
Hợp chất A3 có thể được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất A2 với ortho-halo-nitro benzen được thế (trong đó X₁ là nguyên tử halogen được chọn trong số brom, clo hoặc iodo) với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp (như chất xúc tác chứa kim loại được chọn trong số đồng, paladi và tương tự).

Theo cách khác, Hợp chất A3 có thể được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất A2 với ortho-halo-nitro benzen được thế (trong đó X₂ là nguyên tử halogen được chọn trong số brom, clo, flo hoặc iodo) với sự có mặt của bazơ mạnh (như KO^tBu, NaO^tBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS và tương tự) trong dung môi (như THF, DMF và tương tự).

Hợp chất A4 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất A3 với sự có mặt của hydro và chất xúc tác (như niken, platin, paladi trên cacbon và tương tự).

Hợp chất A6 được điều chế bởi sự ngưng tụ của Hợp chất A4 với Hợp chất orthoeste A5 (trong đó R_b là phần tử thế R₅ tùy ý bổ sung và R_c là C₁₋₃alkyl). Hợp chất A6 cũng có thể được điều chế bằng cách vòng hóa Hợp chất A4 với các chất phản ứng khác nhau để tạo ra sự cộng vào của phần tử thế R₅ tùy ý. Ví dụ, chất

phản ứng có thể là TCDI, trong đó phần tử thế R_5 tùy ý bổ sung là thio-cacbonyl mà nó có thể được thế tiếp.

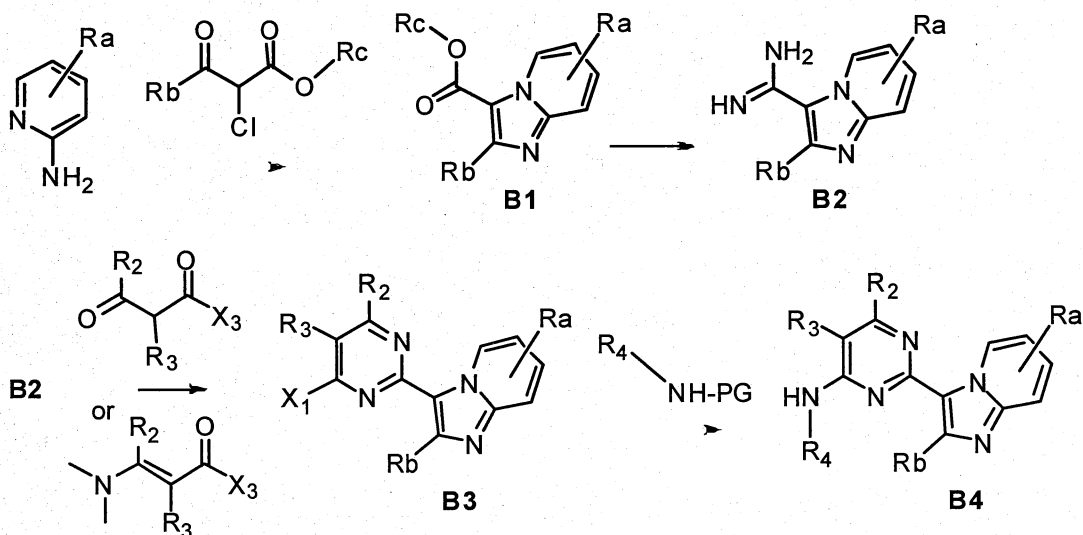


Theo cách khác, Hợp chất A3 được điều chế bằng cách ngẫu hợp chéo Hợp chất A7 (trong đó X_1 là nguyên tử halogen được chọn trong số brom, clo hoặc iodo) với Hợp chất amin được thế nitro A8 (trong đó Ar là vòng thơm hoặc dị thơm; và, trong đó Ra là một, hai hoặc ba phần tử thế R_5 tùy ý) thông qua phản ứng ngẫu hợp chéo có xúc tác paladi sử dụng hỗn hợp gồm phối tử phosphino:nguồn cấp paladi (trong đó nguồn cấp paladi được chọn trong số $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(allyl)$, $PdCl_2(ACN)$, $[Pd(OAc)_2]_3$ và tương tự và phối tử phosphino được chọn trong số PCy_3 , Q-Phos, XPhos và tương tự; theo cách khác, chất xúc tác thương phẩm như $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ và tương tự có thể được sử dụng).

Khi một hoặc cả hai R_2 và R_3 tùy ý là halogen, thì Hợp chất sản phẩm A3 được tạo ra dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân vùng, trong đó thuật ngữ “Sep” dùng để chỉ việc phân lập hợp chất được mong muốn A3 chất đồng phân được tiến hành trước từ hỗn hợp này bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Sơ đồ B

Các hợp chất Pyrimidin được thể Imidazo[1,2-a]pyridin



Hợp chất B1 được điều chế bởi sự ngưng tụ của 2-amino-pyridin được thể (trong đó Ra là một, hai hoặc ba phần tử thể R₅ tùy ý) với ketoeste đã halogen hóa ở vị trí α (trong đó Rb là phần tử thể R₅ tùy ý bổ sung và Rc là C₁₋₃alkyl).

Hợp chất B2 được điều chế bằng cách xử lý Hợp chất B1 với nguồn cấp amoniac (như NH₄Cl, NH₃ và tương tự) với sự có mặt của chất phản ứng nhôm hữu cơ (như AlMe₃ trong toluen và tương tự).

Hợp chất B3 (trong đó X₁ là nguyên tử halogen được chọn trong số brom, clo hoặc iodo) được điều chế bởi sự ngưng tụ của Hợp chất B2 với alkyl este được thể (như β -keto este hoặc acrylat được thể trong dung môi như phenyl ete và tương tự; trong đó X₃ là nhóm rời chuyển như C₁₋₃alkoxy, benzoxy hoặc halogen) tiếp đó là hồi lưu với sự có mặt của chất phản ứng halogen hoá (như POCl₃, POBr₃ và tương tự).

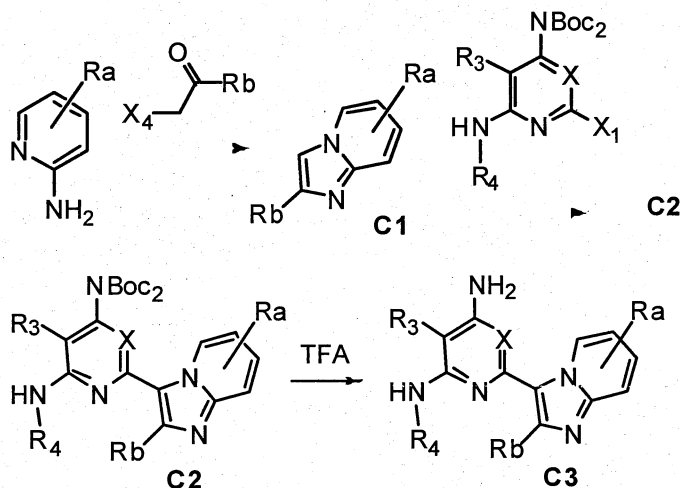
Hợp chất B4 được điều chế bởi việc ngẫu hợp Hợp chất B3 với các aryl, heteoaryl hoặc heteoxyclyl amin được thể khác nhau (trong đó PG là nhóm bảo vệ trình bày tùy ý được thể một lần trên amin) với sự có mặt của bazơ mạnh (như KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS và tương tự) trong dung môi (như THF, DMF và tương tự).

Theo cách khác, Hợp chất B4 có thể được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất B3 với aryl, heteoaryl hoặc heteoxyclyl amin được thể (trong đó nhóm bảo vệ không có mặt) thông qua phản ứng ngẫu hợp chéo có xúc tác paladi sử dụng hỗn

hợp gồm phối tử phosphino:nguồn cấp paladi (trong đó nguồn cấp paladi được chọn trong số $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{PdCl}_2(\text{allyl})$, $\text{PdCl}_2(\text{ACN})$, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$ và tương tự và phối tử phosphino được chọn trong số PCy_3 , Q-Phos, XPhos và tương tự; theo cách khác, chất xúc tác thương phẩm như $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và tương tự có thể được sử dụng).

Sơ đồ C

Các hợp chất Pyrimidin được thế 4,6-điamino



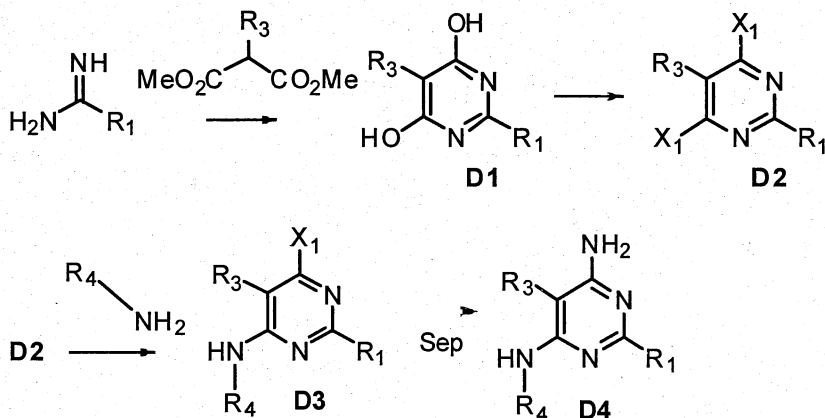
Hợp chất C1 được điều chế bởi sự ngưng tụ của 2-amino-pyridin được thế (trong đó Ra là một, hai hoặc ba phần tử thế R_5 tùy ý) và keton đã halogen hóa ở vị trí α (trong đó X_4 là nhóm rời chuyển như clo hoặc brom và Rb là phần tử thế R_5 tùy ý bổ sung) với sự hồi lưu trong dung môi hữu cơ (như axetonitril và tương tự).

Hợp chất C2 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất C1 với hợp chất pyrimidin được thế (trong đó X_1 là nguyên tử halogen được chọn trong số brom, clo hoặc iodo) thông qua phản ứng ngẫu hợp chéo có xúc tác paladi sử dụng hỗn hợp gồm phối tử phosphino:nguồn cấp paladi (trong đó nguồn cấp paladi được chọn trong số $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{PdCl}_2(\text{allyl})$, $\text{PdCl}_2(\text{ACN})$, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$ và tương tự và phối tử phosphino được chọn trong số PCy_3 , Q-Phos, XPhos và tương tự; theo cách khác, chất xúc tác thương phẩm như $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và tương tự có thể được sử dụng) và ít nhất 2 đương lượng bazơ (như xesi axetat và tương tự) trong dung môi hữu cơ (như dimetylaxetamid và tương tự), được tiến hành ngẫu hợp Heck. Phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao lên tới 100°C .

Hợp chất C3 được điều chế bằng cách xử lý Hợp chất C2 bằng chất phản ứng khử nhóm bảo vệ (như 20-40% TFA trong DCM và tương tự) ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao.

Sơ đồ D

Hợp chất Pyrimidin được thế 4,6-điamino



Hợp chất D1 được điều chế bởi phản ứng ngưng tụ với hợp chất malonat được thế và nhóm R₁ đã amit hóa trong dung dịch với hỗn hợp dung môi alkoxit- (như NaOMe trong MeOH hoặc NaOEt trong EtOH và tương tự).

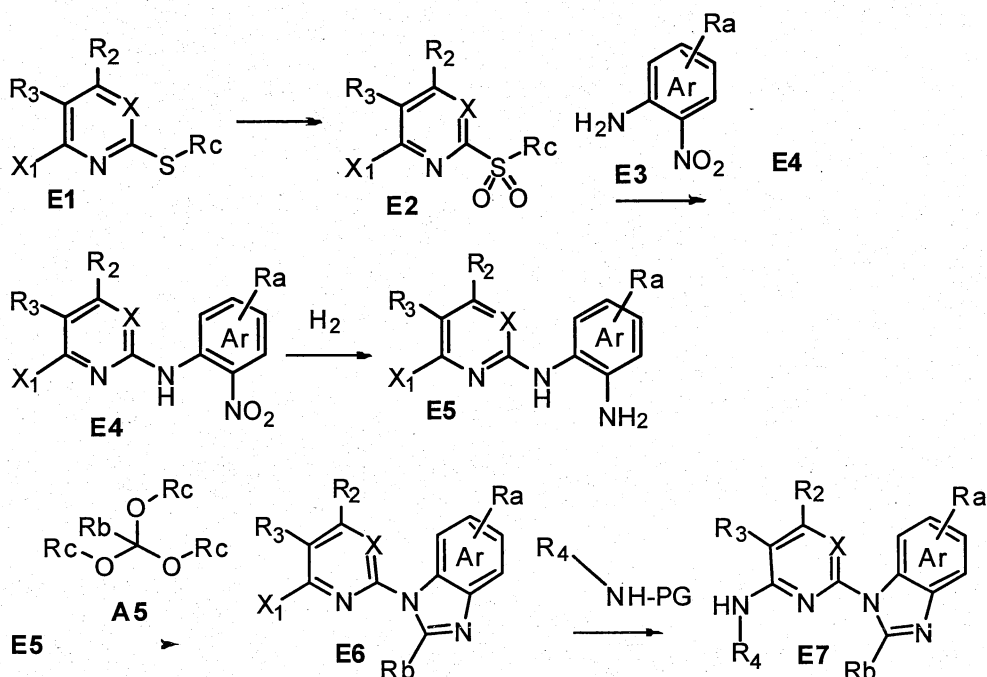
Hợp chất D2 (trong đó X₁ là nguyên tử halogen được chọn trong số brom, clo hoặc iodo) được điều chế bằng cách hồi lưu Hợp chất D1 với sự có mặt của chất phản ứng halogen hoá (như POCl₃, POBr₃ và tương tự).

Hợp chất D3 được điều chế bởi sự amin hóa một lần Hợp chất D2 bằng các aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl amin được thế khác nhau trong dung môi (trong đó dung môi được chọn trong số EtOH, THF, DMF, hỗn hợp gồm chúng và tương tự).

Hợp chất D4 được điều chế bằng cách xử lý Hợp chất D3 bằng nguồn cấp amoniac trong nước trong hỗn hợp với dung môi (trong đó dung môi được chọn trong số CH₃CN, DMSO, hỗn hợp gồm chúng và tương tự).

Sơ đồ E

Các hợp chất Pyrimidin được thể Benzimidazol



Hợp chất được thể 2-methylsulfonyl E2 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất pyrimidin được thể 2-methylthio E1 (trong đó X₁ là nguyên tử halogen được chọn trong số brom, clo hoặc iodo và R_c là C₁₋₃alkyl) với chất oxy hóa (như mCPBA, MPS và tương tự) trong dung môi (như CH₂Cl₂ và tương tự) ở nhiệt độ thích hợp.

Hợp chất E4 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất E2 với Hợp chất amin được thể nitro E3 (trong đó Ar là vòng thơm hoặc dị thơm; và, trong đó R_a là một, hai hoặc ba phần tử thể R₅ tùy ý) với sự có mặt của bazơ mạnh (như KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS và tương tự) trong dung môi (như THF, DMF và tương tự). Phần tử thể amin trên Hợp chất E3 có thể tùy ý được thể một lần trên amin bằng nhóm bảo vệ.

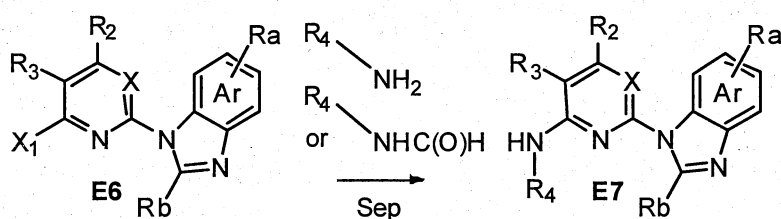
Hợp chất E5 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất E4 với sự có mặt của hydro và chất xúc tác (như niken, platin, paladi trên cacbon và tương tự).

Hợp chất E6 được điều chế bởi sự ngưng tụ của Hợp chất E5 với Hợp chất orthoeste A5 (trong đó R_b là phần tử thể R₅ tùy ý bổ sung và R_c là C₁₋₃alkyl). Hợp chất E6 cũng có thể được điều chế bằng cách vòng hóa Hợp chất E5 với các chất phản ứng khác nhau để tạo ra sự cộng vào của phần tử thể R₅ tùy ý. Ví dụ, chất

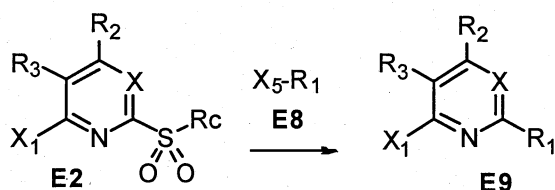
phản ứng có thể là TCDI, trong đó phần tử thế R_5 tùy ý bổ sung là thio-cacbonyl mà nó có thể được thế tiếp.

Hợp chất E7 có thể được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất E6 với các aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl amin được thế khác nhau trong dung môi (trong đó dung môi được chọn trong số EtOH, THF, DMF, hỗn hợp gồm chúng và tương tự).

Khi R_3 tùy ý là halogen, thì Hợp chất sản phẩm E7 được tạo ra dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân vùng, trong đó thuật ngữ “Sep” dùng để chỉ việc phân lập hợp chất được mong muốn E7 chất đồng phân được tiến hành trước từ hỗn hợp này bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, tiếp đó là khử nhóm bảo vệ.



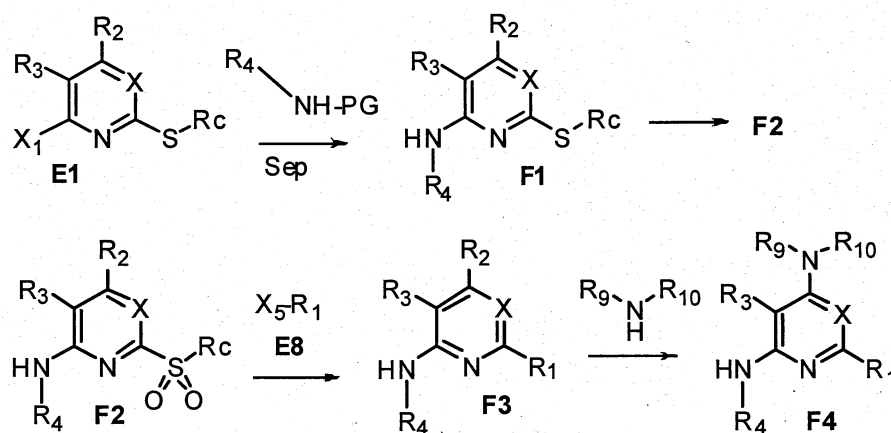
Theo cách khác, Hợp chất E7 có thể được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất E6 với aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl amin hoặc amit được thế (trong đó nhóm bảo vệ không có mặt) thông qua phản ứng ngẫu hợp chéo có xúc tác paladi sử dụng hỗn hợp gồm phối tử phosphino:nguồn cấp paladi (trong đó nguồn cấp paladi được chọn trong số $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{PdCl}_2(\text{allyl})$, $\text{PdCl}_2(\text{ACN})$, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$ và tương tự và phối tử phosphino được chọn trong số PCy_3 , Q-Phos, XPhos và tương tự; theo cách khác, chất xúc tác thương phẩm như $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và tương tự có thể được sử dụng).



Hợp chất E9 có thể được điều chế trực tiếp bởi phản ứng của Hợp chất E2 với Hợp chất E8 (như phần tử thế R_1 có nhóm proton có tính axit, trong đó X_5 là nguyên tử hydro có hoạt tính phản ứng) với sự có mặt của bazơ mạnh (như KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm , NaH, NaHMDS và tương tự). Hợp chất E9 có thể được thế vào chỗ của Hợp chất E6 để tạo ra hợp chất có Công thức (I).

Sơ đồ F

Các hợp chất Pyrimidin được thể



Hợp chất F1 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất E1 (trong đó X₁ là nguyên tử halogen được chọn trong số brom, clo hoặc iodo và R_c là C₁₋₃alkyl) với aryl, heteoaryl hoặc heteoxyclyl amin được thể (trong đó PG là nhóm bảo vệ trình bày tùy ý được thể một lần trên amin) với sự có mặt của bazơ mạnh (như KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS và tương tự) trong dung môi (như THF, DMF và tương tự) ở nhiệt độ thích hợp.

Khi R₃ tùy ý là halogen, thì Hợp chất sản phẩm F1 được tạo ra dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân vùng, trong đó thuật ngữ “Sep” dùng để chỉ việc phân lập chất đồng phân của hợp chất được mong muốn F1 được tiến hành trước từ hỗn hợp này bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo cách khác, Hợp chất F1 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất E1 với aryl, heteoaryl hoặc heteoxyclyl amin hoặc amit được thể (trong đó nhóm bảo vệ không có mặt) thông qua phản ứng ngẫu hợp chéo có xúc tác paladi sử dụng hỗn hợp gồm phối tử phosphino:nguồn cấp paladi (trong đó nguồn cấp paladi được chọn trong số Pd₂(dba)₃, PdCl₂(allyl), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ và tương tự và phối tử phosphino được chọn trong số PCy₃, Q-Phos, XPhos và tương tự; theo cách khác, chất xúc tác thương phẩm như Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ và tương tự có thể được sử dụng).

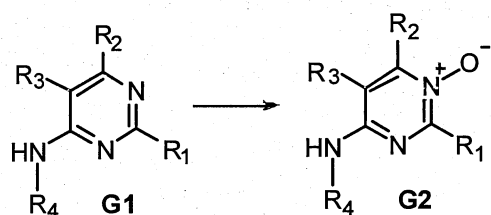
Hợp chất F2 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất F1 với chất oxy hóa (như mCPBA, MPS và tương tự) trong dung môi (như CH₂Cl₂ và tương tự).

Hợp chất F2 có thể được cho phản ứng với Hợp chất E8 (như phần tử thể R_1 có nhóm proton có tính axit, trong đó X_5 là nguyên tử hydro có hoạt tính phản ứng) với sự có mặt của bazơ mạnh (như KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm , NaH, NaHMDS và tương tự) để tạo ra Hợp chất F3, đại diện cho hợp chất có Công thức (I).

Khi R_2 là halogen, thì Hợp chất F3 có thể được xử lý bằng amin được thể trong hỗn hợp với dung môi (trong đó dung môi được chọn trong số CH_3CN , DMSO, hỗn hợp gồm chúng và tương tự) để tạo ra Hợp chất F4, đại diện cho Hợp chất có Công thức (III).

Sơ đồ G

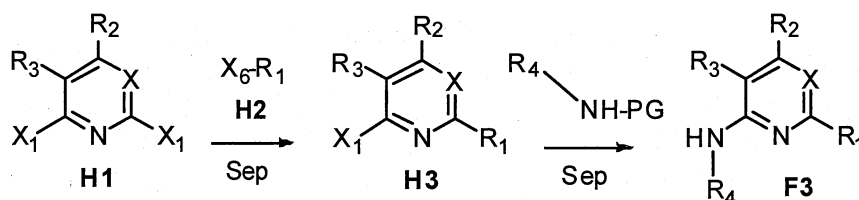
Các hợp chất Pyrimidin được thể Oxit



Hợp chất G1 có thể được cho phản ứng với chất oxy hóa (như mCPBA, MPS và tương tự) để tạo ra Hợp chất G2, đại diện cho Hợp chất có Công thức (IV).

Sơ đồ H

Các hợp chất Pyrimidin được thể

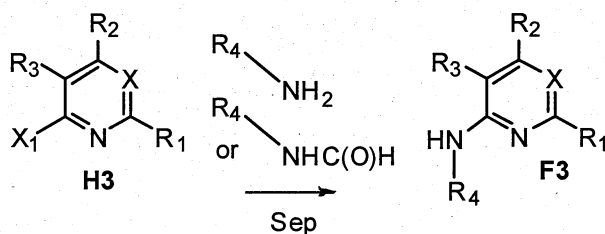


Hợp chất H3 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất H1 (trong đó X_1 là nguyên tử halogen được chọn trong số brom, clo hoặc iodo) với Hợp chất H2 (trong đó R_1 là hệ một vòng hoặc hai vòng, di vòng hoặc dị vòng thơm, được thể và X_6 là nhóm có hoạt tính phản ứng như axit boronic, boronat este, trialkyl thiếc, kẽm clorua và tương tự được gắn vào nguyên tử cacbon của R_1), với sự có mặt của hỗn hợp gồm phối tử phosphino:nguồn cấp paladi (trong đó nguồn cấp paladi

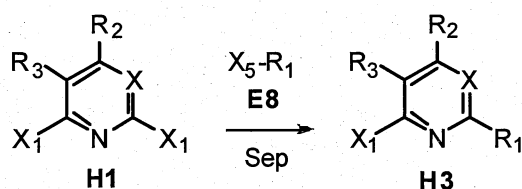
được chọn trong số $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{PdCl}_2(\text{allyl})$, $\text{PdCl}_2(\text{ACN})$, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$ và tương tự và phối tử phosphino được chọn trong số PCy_3 , Q-Phos, XPhos và tương tự; theo cách khác, chất xúc tác thương phẩm như $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và tương tự có thể được sử dụng).

Khi một hoặc cả hai R_2 và R_3 tùy ý là halogen, thì Hợp chất sản phẩm H3 có thể được tạo ra dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân vùng, trong đó thuật ngữ “Sep” dùng để chỉ việc phân lập chất đồng phân của hợp chất được mong muốn H3 được tiến hành trước từ hỗn hợp này bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

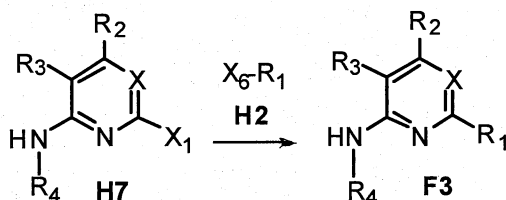
Hợp chất F3 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất H3 với aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl amin được thế khác nhau trong dung môi (trong đó PG là nhóm bảo vệ trình bày tùy ý được thế một lần trên amin; và, trong đó dung môi được chọn trong số EtOH, THF, DMF, hỗn hợp gồm chúng và tương tự), tiếp đó là tách và khử nhóm bảo vệ khi cần.



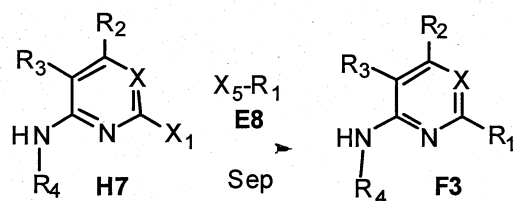
Theo cách khác, Hợp chất F3 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất H3 với các aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl amin hoặc amit được thế khác nhau với sự có mặt của hỗn hợp gồm phối tử phosphino:nguồn cấp paladi (trong đó nguồn cấp paladi được chọn trong số $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{PdCl}_2(\text{allyl})$, $\text{PdCl}_2(\text{ACN})$, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$ và tương tự và phối tử phosphino được chọn trong số PCy_3 , Q-Phos, XPhos và tương tự; theo cách khác, chất xúc tác thương phẩm như $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và tương tự có thể được sử dụng). Khi Hợp chất H3 được cho phản ứng với amit, thì sản phẩm trung gian thu được được thủy phân trong các điều kiện kiềm bằng một chất phản ứng (như NaOH, KOH, LiOH và tương tự) ở nhiệt độ thích hợp, tiếp đó là tách khi cần để tạo ra Hợp chất sản phẩm F3.



Theo cách khác, Hợp chất H3 có thể được điều chế thông qua phản ứng Heck của Hợp chất H1 với Hợp chất E8, tiếp đó là tách khi cần.



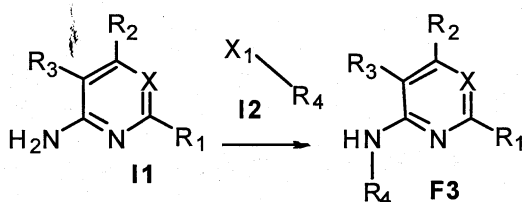
Theo cách khác, Hợp chất F3 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất H7 với Hợp chất được thể H2 (trong đó R₁ là hệ một vòng hoặc hai vòng, dị vòng hoặc dị vòng thơm. được thể và X₆ là nhóm có hoạt tính phản ứng như axit boronic, boronat este, trialkyl thiếc, kẽm clorua và tương tự được gắn vào nguyên tử cacbon của R₁).



Theo cách khác, Hợp chất F3 có thể được điều chế thông qua phản ứng Heck của Hợp chất H7 với Hợp chất E8 (trong đó X₅ là nhóm hydro có hoạt tính phản ứng), tiếp đó là tách khi cần.

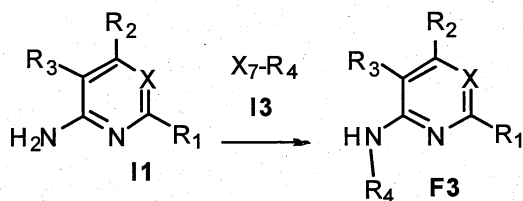
Sơ đồ I

Các hợp chất Pyrimidin được thể



Hợp chất F3 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất được thể I1 với Hợp chất I2 (như aryl, heteroaryl hoặc các hệ vòng dị vòng được thể khác nhau, trong đó X₁ là nguyên tử halogen được chọn trong số brom, clo hoặc iodo) với sự

có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp (như chất xúc tác chứa kim loại được chọn trong số đồng, paladi và tương tự).



Hợp chất F3 được điều chế bởi phản ứng của Hợp chất được thể I1 với Hợp chất I3 (như aryl, heteroaryl hoặc các hệ vòng dị vòng được thể khác nhau, trong đó X_7 là nhóm rời chuyển keton hoặc aldehyt) với sự có mặt của borohydrua (như NaCNBH_3 hoặc NaBH(OAc)_3 và tương tự).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được mô tả để giúp việc hiểu rõ phạm vi của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó. Tuy nhiên, các thử nghiệm liên quan tới các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế sẽ không được hiểu là để giới hạn phạm vi của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế và các biến thể như vậy của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó như được mô tả trong Bản mô tả, hiện đã biết hoặc được phát triển sau này, nằm trong phạm vi hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ được xem là nằm trong phạm vi của Phần mô tả và Yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Khác với trong các ví dụ thực hiện, trừ khi có quy định khác được chỉ định ra cụ thể, tất cả các số biểu hiện về định lượng của các thành phần, các điều kiện phản ứng, các dữ liệu thử nghiệm, v.v., được sử dụng trong Phần mô tả và Yêu cầu bảo hộ được hiểu là được cải biến bởi thuật ngữ “khoảng”. Do đó, tất cả các số thể hiện giá trị xấp xỉ có thể thay đổi tùy thuộc vào các đặc tính mong muốn được tạo ra bởi một phản ứng hoặc là kết quả của các điều kiện thử nghiệm. Do đó, nằm trong khoảng được mong đợi của khả năng lặp lại thử nghiệm, thuật ngữ “khoảng” liên quan tới các dữ liệu thu được, dùng để chỉ một cho dữ liệu với điều kiện có thể thay đổi theo độ lệch chuẩn từ giá trị trung bình. Cũng vậy, đối với các kết quả thử nghiệm được đưa ra, dữ liệu thu được có thể được làm tròn lên hoặc xuống để thể hiện tính liên tục của dữ liệu, mà không mất mát con số đáng kể. Ít nhất, và không nhằm giới hạn nguyên tắc áp dụng tương đương tới phạm vi của

yêu cầu bảo hộ, thì mỗi tham số sẽ được kết cấu theo số chỉ đáng kể và nguyên tắc làm tròn bình thường.

Trong khi các khoảng số và tham số thiết lập ở trên đặc tả các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế là gần đúng, thì các giá trị số nêu trong các ví dụ thực hiện này được kết cấu để càng chính xác càng tốt. Tuy nhiên, giá trị số bất kỳ, vốn chứa các sai số nhất định nhất thiết là do độ lệch chuẩn được chỉ ra trong các phép đo thử nghiệm tương ứng của chúng.

Các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được đề xuất theo sáng chế được mô tả chi tiết hơn có viện dẫn tới các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn dưới đây, chúng chỉ được xem là để minh họa phạm vi của các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được mô tả trong Bản mô tả, mà không được kết cấu để giới hạn phạm vi của nó. Các ví dụ minh họa việc điều chế các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được mô tả trong Bản mô tả, và việc thử nghiệm các hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó in vitro và/hoặc in vivo. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng kỹ thuật được mô tả trong các ví dụ này đại diện cho các kỹ thuật được mô tả bởi các tác giả sáng chế mang chức năng để thực hành tốt sáng chế trong thực tế, và như vậy cấu thành các chế độ được ưu tiên để thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu trên rằng trên cơ sở phần mô tả của sáng chế, nhiều sửa đổi có thể được thực hiện cho các phương pháp cụ thể được mô tả và vẫn tạo ra kết quả tương tự hoặc tương đương mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Các chất phản ứng và các dung môi được sử dụng là được mua (từ nhiều nhà cung cấp khác nhau), trừ khi được lưu ý cụ thể. Khi có thể, thuật ngữ “Celite” được sử dụng trong các ví dụ dưới đây để chỉ nhãn hiệu hàng hóa CELITE® (thương hiệu của đất diatomit). Khi có thể, việc tách sắc ký được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật và thiết bị phổ biến đã biết như, ví dụ, bằng cách sử dụng hệ thống ISCO CombiFlash® Rf. Khi có thể, phổ NMR được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật và thiết bị phổ biến đã biết như, ví dụ, bằng cách sử dụng quang phổ kế Bruker Avance III⁵⁰⁰ cùng với các dung môi đã đơteri hóa như, ví dụ, DMSO-d₆ hoặc dung môi tồn dư làm chuẩn. Khi có thể, điểm nóng

chảy được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật và thiết bị phổ biến như, ví dụ, bằng cách sử dụng SRS OptiMelt^d MPA100 (các giá trị thu được không cần hiệu chuẩn/hiệu chỉnh). Khi có thể, phép phân tích TLC được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật và thiết bị phổ biến như, ví dụ, bằng cách sử dụng các đĩa nung bằng thủy tinh của Aldrich 254nm (60 Å, 250 µm), đánh giá bằng mắt bằng UV và nhuộm I₂. Khi có thể, phổ khối ESI được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật và thiết bị phổ biến đã biết như, ví dụ, bằng cách sử dụng hệ thống ACQUITY UPLC[®], với các dữ liệu được thể hiện dưới dạng [M+H]⁺ hoặc [M-H]⁻, trừ khi có chỉ dẫn khác được chỉ ra cụ thể. Khi có thể, cấu trúc của sản phẩm được xây dựng nhờ thử nghiệm 2D NOESY (Nuclear Overhauser Spectroscopy).

Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng để đảm bảo rằng các thuật ngữ được sử dụng ở đây là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này:

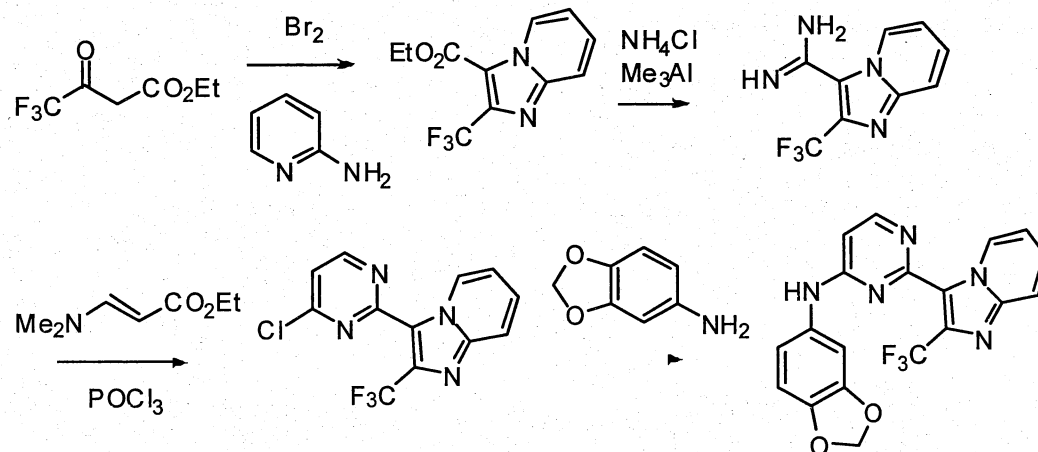
Chữ viết tắt	Nghĩa
AcOH hoặc HOAc	axit axetic
ACN hoặc MeCN	axetonitril
AlMe ₃	trimethylalumini
APC	đime allylpalađi (II) clorua
Boc	tert-butoxycacbonyl
CsOAc	xesi axetat
DCM hoặc CH ₂ Cl ₂	điclorometan
DME	dimetyl ete
DMF	dimetyl formamit
DMA	dimetylaxetamit
DMAP	4-dimetylaminopyriđin
DMSO	dimetylsulfoxit
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu suất cao
h, hr, min, s	giờ (h hoặc hr), phút (min), giây (s)

Chữ viết tắt	Nghĩa
iPrMgCl*LiCl	phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua
iPrOAc	isopropyl axetat
K ₂ CO ₃	kali cacbonat
K ₃ PO ₄	kali phosphat
KOtBu hoặc t-BuOK	kali tert-butoxit
LC/MS, LCMS hoặc LC-MS	phổ khối sắc ký lỏng
MeOH	metanol
MeNH ₂ x HCl	metanamin hydroclorua
MS	phổ khối
m.p.	điểm nóng chảy (°C)
MPS	kali peroxymonosulfat (2KHSO ₅ .KHSO ₄ .K ₂ SO ₄)
NaH	natri hyđrua
NaHCO ₃	natri bicacbonat
NaHMDS	natri hexametyldisilazit
NaIO ₄	natri periodat
NaOH	hydroxit natri
NaOtAm	natri tert-pentoxit
NaOMe	natri metoxit
NaOEt	natri etoxit
NaOtBu	natri tert-butoxit
NCS	N-clorosucxinimit
NH ₄ Cl	amoni clorua
NH ₄ OH	amoni hydroxit
NIS	N-iodosucxinimit
NMP	N-metylpyrrolidôn
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
Oxone	kali peroxymonosulfat
PCl ₅	phospho perclorua hoặc phospho pentaclorua
PCy ₃	tricyclohexylphosphin

Chữ viết tắt	Nghĩa
[Pd]	paladi
Pd/C ^o	paladi trên cacbon
Pd ₂ (dba) ₃ hoặc Pd ₂ dba ₃	tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II)
PdCl ₂ (ACN)	bis(axetonitril)điclopaladi(II)
PdCl ₂ (allyl)	đime clo allylpaladi(II)
[Pd(OAc) ₂] ₃	paladi (II) axetat
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(triphenylphosphin)paladi
POCl ₃	phospho oxyclorea
PPh ₃	triphenylphosphin
psi	pao (áp suất) trên inơ vuông
Pt/C	platin trên cacbon
PTSA	axit p-toluensulfonic
Q-Phos hoặc QPhos	1,2,3,4,5-pentaphenyl-1'-(đi-tert-butylphosphino)feroxen
RT	nhiệt độ trong phòng
TBSO hoặc OTBS	tert-butylđimetylsilyloxy
TCDI	1,1'-thiocacbonylđiimidazol
t-Bu	tert-butyl
TEA, NEt ₃ , Et ₃ N	trietylamin
TFA	axit trifloroaxetic
TFAA	trifloroaxetic anhydrit
THF	tetrahydrofuran
TsOH X H ₂ O	axit p-toluensulfonic monohydrat
UPLC	sắc ký lỏng hiệu suất cực cao
Xphos hoặc XPhos	2-đixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Ví dụ 1

N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin (Hợp chất 28)



Bước 1. Dung dịch của etyl 4,4,4-trifloro-3-oxobutanoat (9,0g, 48,9mmol) trong CH_2Cl_2 (50mL) được bổ sung brom (2,5mL, 49mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được cô dưới nitơ khô. Chất liệu thô trong etanol này (30mL) được bổ sung pyridin-2-amin (5,2g, 55mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Etanol được làm bốc hơi, và phần còn lại được phân bố trong hai lớp EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc qua nút silicagel ngắn, tiếp đó được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel để tạo ra etyl 2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat là chất rắn màu trắng (5,3g, 42%).

Bước 2. Huyền phù chứa NH_4Cl (2,67g, 50mmol) trong toluen (20mL) ở 0°C được bổ sung AlMe_3 (dung dịch 2M trong toluen, 25mL, 50mmol) trong khoảng thời gian trên khoảng 5 phút, tiếp đó là sự thoát khí. Huyền phù được khuấy ở 0°C trong 5 phút, tiếp đó được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Dung dịch của etyl 2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxylat (2,58g, 10mmol) trong toluen (50mL) được bổ sung vào huyền phù này. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 72 giờ và sau đó được làm lạnh trong bể nước đá, được tôi bằng MeOH (100mL) và NaOH (2g, 50mmol). Hỗn hợp này được lọc qua Xelit, và được cô để tạo ra chất liệu thô 2-

(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboximidamit là chất rắn màu nâu (2,3 g).

Bước 3. Hỗn hợp gồm 2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-carboximidamit (2,3g, 10mmol) và etyl 3-(dimethylamino)acrylat (7,2g, 50mmol) trong diphenyl ete (10mL) được gia nhiệt ở 160°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng hexan (200mL). Chất kết tủa được lọc và được rửa bằng các hexan để tạo ra 2-(2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4(3H)-on là chất rắn màu nâu nhạt. Chất liệu rắn này được hòa tan trong axetonitril (10mL) và hỗn hợp này được bổ sung POCl₃ (1,9mL, 20mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới 100°C trong 30 phút, được làm lạnh trong bể nước đá, tiếp đó được pha loãng bằng diclorometan (100mL), và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃. Lốp hữu cơ được làm khô, tiếp đó được lọc qua Xelit và được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel để tạo ra 3-(4-cloropyrimidin-2-yl)-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin là chất liệu rắn màu vàng nhạt (1,09g, 37% trên 3 bước).

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,7, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 7,0, 1,1 Hz, 1H).

Bước 4. Dung dịch của 3-(4-cloropyrimidin-2-yl)-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin (75mg, 0,25mmol) và benzo[d][1,3]đioxol-5-amin (69mg, 0,5mmol) trong THF (1mL) ở 0°C được bổ sung KOtBu (dung dịch 1M trong THF, 1mL, 1mmol). Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng HOAc, tiếp đó được phân bố trong hai lớp EtOAc và nước. Phần hữu cơ được làm khô, tiếp đó được cô, và phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất đề mục là chất rắn màu nâu (58mg, 58%).

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9,70 (s, 1H), 9,43 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,1, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (br. s., 1H), 7,17 (td, J = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H); MS m/z 400 [M+H]⁺.

Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 1 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
2	N-(2,3-đihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,85 (dt, J = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 9,45 (br. s, 1H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,8, 6,6, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,98 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 4,4, 3,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,25 - 4,30 (m, 4H), 2,75 (s, 3H); MS m/z 360 [M+H] ⁺
3	2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,06 (br. s, 1H), 9,81 (dt, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (dt, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,8, 6,6, 1,3 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H); MS m/z 370 [M+H] ⁺
4	N-(4-metoxypheyl)-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 9,44 (br. s, 1H), 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,37 (ddd, J = 8,9, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,97 - 7,00 (m, 2H), 6,95 (td, J = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,73 (s, 3H); MS m/z 332 [M+H] ⁺
5	N-(4-clorophenyl)-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,81 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 9,78 (br. s, 1H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,40 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H); MS m/z 336 [M+H] ⁺
6	2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-phenylpyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,85 (dt, J = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 9,65 (br. s, 1H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 3H), 7,11 (tt, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 7,5, 5,5, 0,9 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H); MS m/z 302 [M+H] ⁺
7	2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,25 (br. s, 1H), 9,36 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (ddd, J = 9,1, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 5,7 Hz, 1H); MS m/z 424 [M+H] ⁺

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
8	N-(4-clorophenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,95 (br. s., 1H), 9,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H); MS m/z 390 [M+H] ⁺
9	N-(4-metylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,75 (br. s, 1H), 9,41 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H); MS m/z 370 [M+H] ⁺
10	N-(4-bromophenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,97 (br. s, 1H), 9,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 8,0, 6,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H); MS m/z 435 [M+H] ⁺
11	N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 9,52 (dt, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,87 (br. s., 1H), 6,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,46 (t, J = 73,8 Hz, 1H); MS m/z 422 [M+H] ⁺
12	N-(4-metoxiphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 9,63 (dt, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 9,0, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 7,00 (td, J = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 6,94 - 6,98 (m, 2H), 6,91 (br. s, 1H), 6,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H); MS m/z 386 [M+H] ⁺
13	2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,24 (br. s., 1H), 9,56 - 9,72 (m, 1H), 8,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,98 (m, 3H), 7,63 - 7,74 (m, 3H), 6,90 (d, J = 5,4 Hz, 1H); MS m/z 458 [M+H] ⁺
14	2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 9,72 - 9,82 (m, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,77 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (br. s, 1H), 6,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H); MS m/z 474 [M+H] ⁺

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
15	N-(4-bromophenyl)-2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,96 (br. s, 1H), 9,60 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,6, 0,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,64 (m, 2H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 6,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H); MS m/z 469 [M+H] ⁺
16	2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 9,60 - 9,78 (m, 1H), 8,40 (dd, J = 6,0, 0,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,5, 0,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,76 (br. s, 1H), 6,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,46 (t, J = 74,4 Hz, 1H); MS m/z 456 [M+H] ⁺
17	N-(4-clorophenyl)-2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 9,59 - 9,75 (m, 1H), 8,41 (dd, J = 6,0, 0,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,6, 0,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,36 (m, 5H), 6,74 (br. s, 1H), 6,55 (dd, J = 6,0, 1,3 Hz, 1H); MS m/z 425 [M+H] ⁺
18	2-[2-metyl-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,33 (br. s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H); MS m/z 438 [M+H] ⁺
19	N-(4-bromophenyl)-2-[2-metyl-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,30 (s, 1H), 10,07 (br. s, 1H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,96 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H); MS m/z 449 [M+H] ⁺
20	N-(4-metylphenyl)-2-[2-metyl-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,28 (s, 1H), 9,83 (br. s, 1H), 8,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); MS m/z 384 [M+H] ⁺
21	2-[6-floro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,78 (s, 1H), 9,63 (br. s, 1H), 8,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,7, 7,9, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H); MS m/z 388 [M+H] ⁺

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
22	2-[6-floro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-metoxypheyl)pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,63 (br. s, 1H), 8,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 9,9, 5,2 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 10,0, 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 - 6,82 (m, 1H), 6,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H); MS m/z 404 [M+H] ⁺
23	2-[5cloro-1-metyl-2-(triflorometyl)-1H-indol-3-yl]-N-(4-metoxypheyl)pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 8,27 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (br. s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 - 6,80 (m, 2H), 6,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); MS m/z 433 [M+H] ⁺
24	2-[5-cloro-1-metyl-2-(triflorometyl)-1H-indol-3-yl]-N-[4-(điflorometoxy)pheyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,47 (br. s, 1H), 8,47 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); MS m/z 469 [M+H] ⁺
25	N-(4-bromophenyl)-2-[5-cloro-1-metyl-2-(triflorometyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,24 (br. s, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 - 7,52 (m, J = 8,5 Hz, 3H), 6,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); MS m/z 482 [M+H] ⁺
26	N-(4-bromophenyl)-2-(6-floro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,75 (br. s., 1H), 9,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,57 (td, J = 9,1, 1,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,46 (m, J = 7,6 Hz, 3H), 7,01 - 7,21 (m, 4H), 6,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H); MS m/z 461 [M+H] ⁺
27	2-(6-floro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,88 (br. s, 1H), 9,49 - 9,61 (m, 1H), 8,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,9, 5,2 Hz, 1H), 7,66-7,75 (m, 3H), 7,39 - 7,49 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H); MS m/z 396 [M+H] ⁺
29	N-(2,3-đihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,63 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,0, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (br. s., 1H), 7,15 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 0H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,29 (m, 4H); MS m/z 410 [M+H] ⁺

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
30	N-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 9,53 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,69 (dt, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 9,0, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,0, 1,3 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); MS m/z 387 [M+H] ⁺
31	N ² ,N ² -đimetyl-N ⁵ -{2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-yl}pyridin-2,5-điamin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 9,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (br. s, 1H), 7,32 (ddd, J = 9,1, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 6,81 (br. s, 0H), 6,51 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,08 (s, 6H); MS m/z 400 [M+H] ⁺
32	2-[6-bromo-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,25 (br. s, 1H), 9,66 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 9,6, 0,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H); MS m/z 503 [M+H] ⁺
33	2-[6-bromo-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-metoxyphenyl)pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 9,70 - 9,86 (m, 1H), 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (br. s, 1H), 3,78 (s, 3H); MS m/z 465 [M+H] ⁺
34	N-(3-floro-4-metoxyphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,77 (s, 1H), 9,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 9,1, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 7,13 (td, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H); MS m/z 404 [M+H] ⁺
35	N-(3-cloro-4-metoxyphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,80 (s, 1H), 9,40 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 7,85 (dt, J = 9,1, 1,0 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,1, 6,6, 1,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H); MS m/z 420 [M+H] ⁺

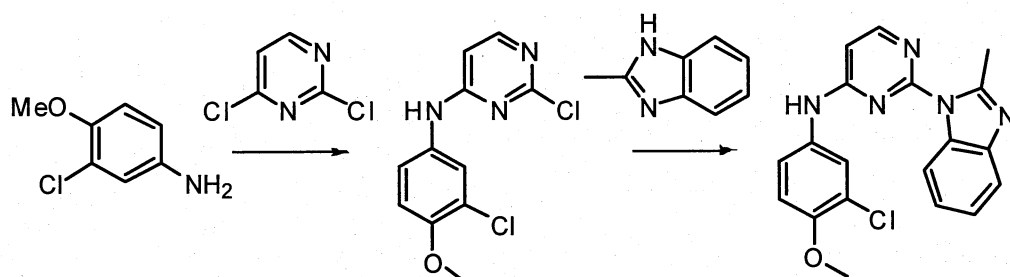
Hợp chất	Tên & Dữ liệu
36	N-(3-cloro-4-metylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,92 (s, 1H), 9,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,1, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H); MS m/z 404 [M+H] ⁺
37	N-(4-etoxyphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,64 (br. s, 1H), 9,43 (br. s, 1H), 8,41 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 9,1, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 9,1, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H); MS m/z 400 [M+H] ⁺
38	N-[4-(propan-2-yl)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,76 (s, 1H), 9,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 9,1, 0,9 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,8, 6,6, 1,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (td, J = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,89 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 7H); MS m/z 398 [M+H] ⁺
39	N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,98 (s, 1H), 9,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 9,1, 1,3 Hz, 1H), 7,76-7,84 (m, J = 3,5 Hz, 4H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,0, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 1,9 Hz, 1H); MS m/z 422 [M+H] ⁺
45	N-(4-metoxyphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,53 (br. s., 1H), 9,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H); MS m/z 387 [M+H] ⁺
46	2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,41 - 9,49 (m, 1H), 9,20 (br. s, 1H), 8,49 (dd, J = 6,0, 2,2 Hz, 1H), 8,02-8,12 (m, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,93 - 7,32 (m, 2H); MS m/z 425 [M+H] ⁺

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
47	N-(4-clorophenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,53 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,20 (br. s., 1H), 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,81 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H); MS m/z 391 [M+H] ⁺
48	2-[6-metoxi-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,31 (br. s, 1H), 9,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 9,8, 2,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H); MS m/z 454 [M+H] ⁺
49	2-[6-metoxi-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometoxi)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,65 (br. s, 1H), 8,96 - 9,06 (m, 1H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H); MS m/z 470 [M+H] ⁺
50	N-(4-metoxiphenyl)-2-[6-metoxi-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,04 (br. s, 1H), 8,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 3H), 7,38 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,33 (s, 3H); MS m/z 416 [M+H] ⁺
51	N-[4-(diflorometoxi)phenyl]-2-[6-metoxi-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,90 (br. s, 1H), 8,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 9,8, 2,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H); MS m/z 452 [M+H] ⁺
53	N-[4-(diflorometoxi)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,74 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 9,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,30 (br. s., 1H), 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,89 - 8,00 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 74,4 Hz, 1H); MS m/z 423 [M+H] ⁺
54	2-[6-floro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,25 (br. s, 1H), 9,58 (ddd, J = 5,7, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (ddd, J = 9,8, 5,4, 0,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (ddd, J = 9,9, 7,7, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H); MS m/z 442 [M+H] ⁺

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
55	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-[6-floro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,75 (dd, J = 5,5, 2,0 Hz, 1H), 9,10 (br. s, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,84 (ddd, J = 9,8, 5,4, 0,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 2H), 7,60 (ddd, J = 10,0, 7,6, 2,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 2H), 6,99 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H); MS m/z 440 [M+H] ⁺
56	N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 10,03 (br. s, 1H), 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,21 - 8,36 (m, 1H), 8,00 - 8,15 (m, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,03 (t, J = 6,8 Hz, 1H); MS m/z 424 [M+H] ⁺
60	N-(4-metoxypheyl)-2-[2-(triflorometyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 8,49 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,03 - 8,31 (m, 2H), 7,30 - 7,55 (m, 3H), 7,00 - 7,12 (m, 2H), 6,79 - 6,87 (m, 3H), 3,76 (s, 3H); MS m/z 386 [M+H] ⁺
62	N-(4-metylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,58 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (br. s., 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H); MS m/z 371 [M+H] ⁺
118	2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,10 (s, 1H), 9,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,51 (app. s, 1H), 8,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75 - 7,86 (m, 3H), 7,46 (ddd, J = 9,1, 6,6, 0,9 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,0 Hz, 1H); MS m/z 356 [M+H] ⁺

Ví dụ 2

N-(3-cloro-4-metoxypheyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amin
(Hợp chất 40)



Bước 1. 3-cloro-4-metoxyanilin (2,07g, 13,1mmol), 2,4-đicloropyrimidin (1,95g, 13,1mmol) và trietylamin (2,1mL, 15mmol) được trộn trong isopropanol

(10mL). Hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C trong 13 giờ, tiếp đó được cô một phần, được pha loãng bằng nước, và kiềm hóa bằng K_2CO_3 . Chất kết tủa được lọc, tiếp đó được rửa bằng nước, tiếp đó là hexan. Chất đồng phân chủ yếu, 2-cloro-N-(3-cloro-4-metoxiphenyl)pyrimidin-4-amin (2,07g, 59%) được tái kết tinh từ metanol là chất rắn màu trắng.

1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,99 (br. s, 1H), 8,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,73 (br. s., 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

Bước 2. 2-cloro-N-(3-cloro-4-metoxiphenyl)pyrimidin-4-amin (84mg, 0,31mmol), 2-metyl-1H-benzo[d]imidazol (82mg, 0,62mmol) và K_2CO_3 (86mg, 0,62mmol) được trộn trong DMF (2mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong 3 ngày, tiếp đó được làm lạnh, được phân bố trong hai lớp nước và EtOAc, và được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất đề mục là chất rắn màu trắng (29mg, 26%).

1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,94 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,03 - 8,10 (m, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,79 (s, 3H); MS m/z 366 $[M+H]^+$.

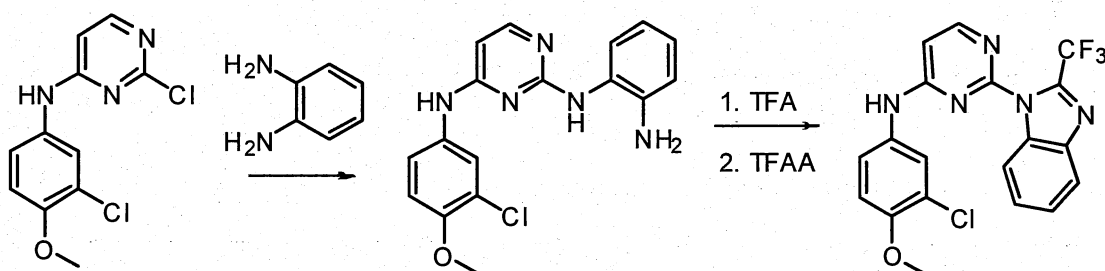
Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 2 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
1	N-(4-metoxiphenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amin 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,79 (br. s., 1H), 8,36 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,95 - 8,17 (m, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 2H), 7,17 - 7,33 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); MS m/z 332 $[M+H]^+$
41	2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,37 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,01 - 8,06 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,26 (app. quind, J = 7,3, 1,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H); MS m/z 370 $[M+H]^+$

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
61	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,32 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8 Hz), 7,59 (3H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8 Hz), 7,0 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 6 Hz), 2,82 (3H, s); MS m/z 368 [M+H] ⁺

Ví dụ 3

N-(3-cloro-4-metoxyphenyl)-2-[2-(triflorometyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4-amin (Hợp chất 42)



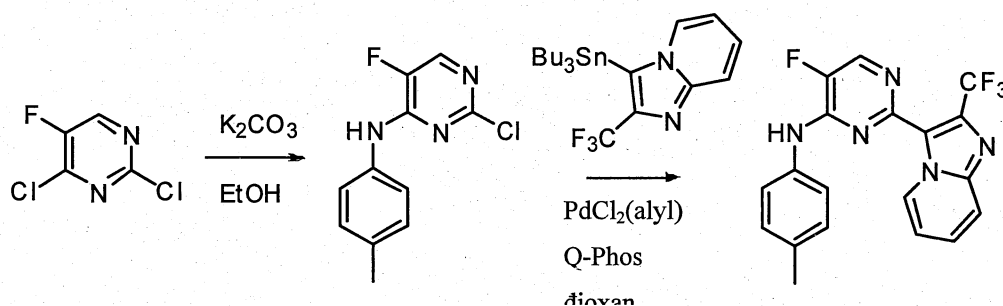
Hỗn hợp gồm 2-cloro-N-(3-cloro-4-metoxyphenyl)pyrimidin-4-amin (280mg, 1,03mmol) và benzen-1,2-điamin (540mg, 5mmol) trong isopropanol (5mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 160°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc, tiếp đó được lọc qua nút silicagel ngắn, và được cô để tạo ra hợp chất trung gian thô thứ nhất, N²-(2-aminophenyl)-N⁴-(3-cloro-4-metoxyphenyl)pyrimidin-2,4-điamin. Hợp chất trung gian thô thứ nhất này được hòa tan trong điclorometan (5mL), tiếp đó trifloroaxetic anhydrit được bổ sung thành hai phần (0,5mL mỗi phần). Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃, và được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất trung gian thô thứ hai, N-(2-(4-(3-cloro-4-metoxyphenylamino)-pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-2,2,2-trifloroaxetamid.

Dung dịch của hợp chất trung gian thô thứ hai (71mg, 0,16mmol) trong axetonitril (2mL) được bổ sung axit trifloroaxetic (0,5mL). Hỗn hợp này được đun nóng trong lò vi sóng ở 180°C trong 1 giờ và 45 phút sau đó, UPLC cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Sản phẩm cuối được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất đề mục là chất rắn màu trắng (40mg, 59%).

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,06 - 10,18 (m, 1H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 1H), 7,52 - 7,56 (m, J = 8,2, 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H); MS m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 4

5-floro-N-(4-metylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin (Hợp chất 43)



Bước 1: Hỗn hợp gồm 2,4-điclôro-5-floropyrimidin (1,00g, 5,99mmol), 4-toluidin (642mg, 5,99mmol) và K_2CO_3 (1,66g, 12,0mmol) trong EtOH (10mL) được khuấy trong 18 giờ ở 50°C . Hỗn hợp này được lọc qua Xelit và được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra 2-clôro-5-floro-N-p-tolylpyrimidin-4-amin (1,19g, 84%).

Bước 2: Hỗn hợp gồm 2-clôro-5-floro-N-p-tolylpyrimidin-4-amin (165mg, 0,69mmol), 3-(tributylstannyl)-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin (300mg, 0,63mmol), Q-Phos (13,5mg, 0,019mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{allyl})$ (6,9mg, 0,019mmol) trong đioxan (1,5mL) được khuấy trong 2 giờ ở 90°C . Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột để tạo ra Hợp chất đề mục (213mg, 80%).

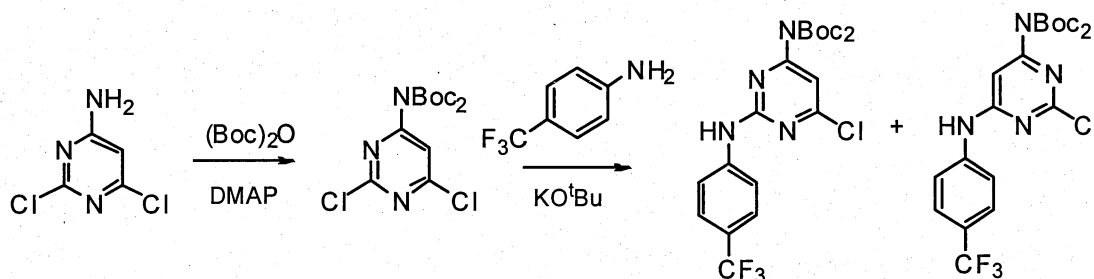
^1H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δ ppm 9,24 - 9,29 (1H, m) 8,29 (1H, d, J =2,84 Hz) 7,66-7,71 (1H, m) 7,46 (2H, d, J =8,51 Hz) 7,31 (1H, ddd, J =9,14, 6,62, 1,26 Hz) 7,14 (2H, d, J =8,20 Hz) 6,82 - 6,89 (2H, m) 2,30 (3H, s); MS m/z 388,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 4 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
44	5-cloro-N-(4-metylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin ¹ H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δppm 9,34 - 9,42 (1H, m) 8,51 (1H, s) 7,80 (1H, dd, J=9,14, 0,95 Hz) 7,49 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,41 (1H, ddd, J=8,99, 6,78, 1,26 Hz) 7,20 - 7,27 (3H, m) 6,91 (1H, td, J=6,94, 1,26 Hz) 2,42 (3H, s); MS m/z 404,2 [M+H] ⁺

Ví dụ 5

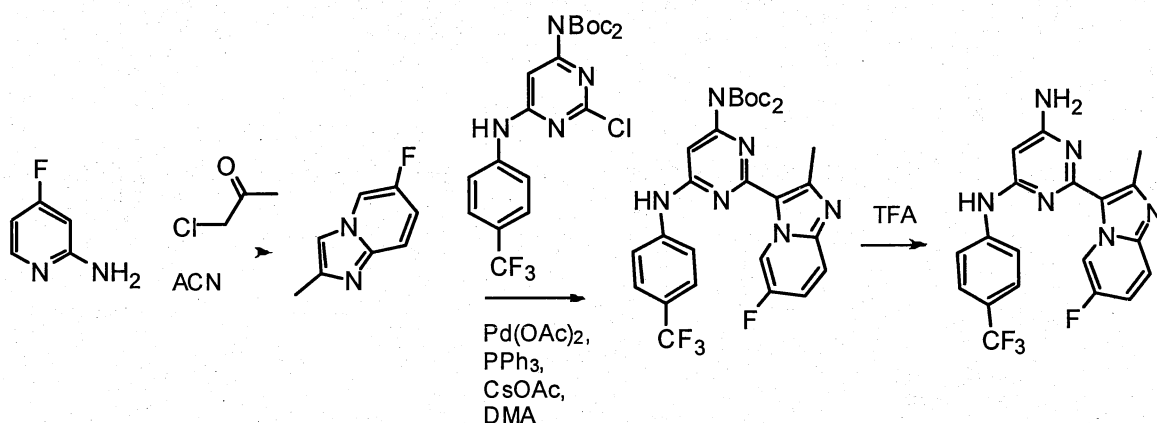
2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin (Hợp chất 68)



Bước 1. Hỗn hợp gồm 2,6-điclорpyrimidin-4-amin (3,78g, 23,05mmol) và DMAP (chất xúc tác) trong điclорometan (20mL) được xử lý bằng đi-tert-butylđicacbonat (11,05g, 50,71mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào nước-đá (120mL) và được chiết bằng điclорometan (150mL). Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên MgSO₄, tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách lọc qua đệm silicagel (100g) để cho đi-tert-butyl (2,6-điclорpyrimidin-4-yl)imidodiacbonat có dạng dầu (7,55g, 90%).

Bước 2. Dung dịch gồm đi-tert-butyl (2,6-điclорpyrimidin-4-yl)imidodiacbonat (1,75g, 4,81mmol) và 4-triflorometylanilin (775,0mg, 4,81mmol) trong THF (10mL) được xử lý bằng dung dịch kali tert-butoxit (1M trong THF, 9,62mL, 9,62mmol) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy và để ấm tới 0°C trong khoảng thời gian trên 20 phút. Sau đó, hỗn hợp này được rót vào nước-

đá (120mL) và được chiết bằng điclorometan (150mL). Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách sắc ký trên cột silicagel (bằng cách rửa giải bằng hexan, sau đó bằng 2% etyl axetat-hexan) để cho di-tert-butyl 6-cloro-2-(4-(triflorometyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodiacbonat (750,0mg, hiệu suất: 32%), và (bằng cách rửa giải bằng 4% etyl axetat-hexan) di-tert-butyl 2-cloro-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodiacbonat (1,08g, 46%).



Bước 3. 4-floropyridin-2-amin (8,57g, 76,44mmol) và cloroaxeton (12,99g, 71,67mmol) được trộn sơ bộ và được khuấy trong bình cầu đáy tròn loại 250mL ở 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng axetonitril (50mL) và để hồi lưu qua đêm. Axetonitril được làm bốc hơi, và etyl ete (200mL) được bổ sung vào để tạo ra chất kết tủa, mà nó được thu gom bằng cách lọc. Chất liệu rắn này được phân bố trong hai lớp điclorometan (300mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (250mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách sắc ký trên cột silicagel (1: 1 etyl axetat-hexan) để cho 6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin (5,20g, 46%) là chất rắn kết tinh.

^1H NMR (500MHz, CLOFOM-d) δ ppm 7,95 - 7,99 (m, 1H), 7,46 (dd, $J = 5,04$, 9,77 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,99 - 7,06 (m, 1H), 2,44 (d, $J = 0,63$ Hz, 3H); MS m/z 151,0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4. Hỗn hợp gồm 6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin (445,0mg, 2,97mmol), di-tert-butyl 2-cloro-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodiacbonat (1,0g, 5,78mmol), paladi (II) axetat (33,4mg, 0,149mmol),

triphenylphosphin (46,7mg, 0,178mmol), xesi axetat (1,14g, 5,94mmol) và DMA (5mL) được loại khí bởi ba chu kỳ bơm chân không và sục N₂, và sau đó được gia nhiệt tới 100°C trong 1 giờ. Dung dịch này được làm lạnh và được rót vào nước (50mL), và hỗn hợp này được chiết bằng điclorometan. Phần chiết được làm khô trên MgSO₄, tiếp đó được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất liệu tồn dư được nghiền thành bột cùng với etyl ete để cho đi-tert-butyl 2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicacbonat (706,0mg, 83%).

Bước 5. Dung dịch của đi-tert-butyl 2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicacbonat (140mg, 0,24mmol) trong điclorometan (2mL) được xử lý bằng TFA (0,4mL) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Dung môi được cô dưới áp suất giảm, và chất liệu tồn dư được phân bố trong hai lớp etyl axetat và dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên MgSO₄, tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được nghiền thành bột cùng với etyl ete để cho Hợp chất đề mục là chất rắn màu trắng (87,0mg, 87%). Điểm nóng chảy: 209-211°C.

¹H NMR (500MHz, axeton-d₆) δppm 10,40 (dd, J = 2,21, 5,36 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,11 - 8,27 (m, 1H), 7,78-7,85 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 6,47 (br. s., 2H), 6,03 (s, 1H), 2,93 (s, 3H); MS m/z 403,5 (100) [M+H]⁺, 404,4 (30).

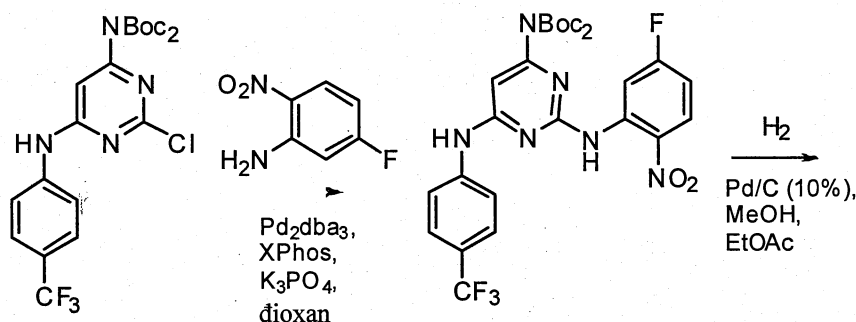
Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 5 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

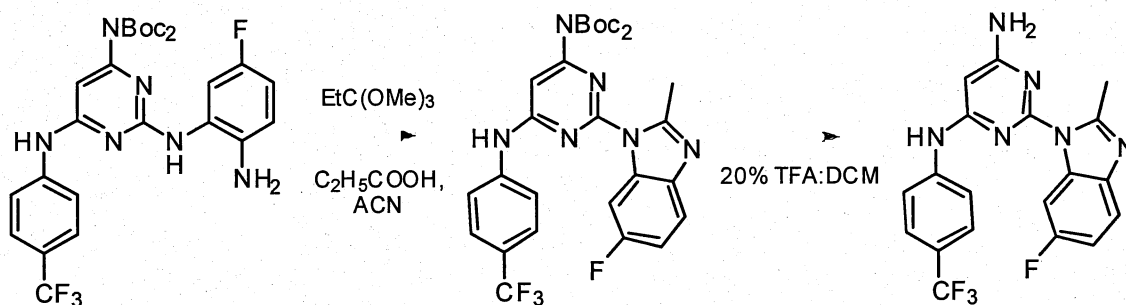
Hợp chất	Tên & Dữ liệu
65	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,67 (ddd, J = 1,10, 1,26, 7,09 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,73 (td, J = 1,10, 9,14 Hz, 1H), 7,59 - 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,51 (ddd, J = 1,26, 6,94, 9,14 Hz, 1H), 7,15 - 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,80 - 7,10 (t, J = 75,00 Hz, 1H), 7,05 - 7,12 (m, 1H), 6,11 (br. s., 2H), 5,96 (s, 1H); MS m/z 437,3 [M+H] ⁺
66	2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	điểm nóng chảy: 203-205 °C; MS m/z 439,4 [M+H] ⁺
67	N-[4-(triflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4,6-điamin điểm nóng chảy: 199-202°C; MS m/z 455,3 [M+H] ⁺
69	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 10,41 (dd, J = 2,21, 5,36 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71 - 7,89 (m, 1H), 7,53 (d, J = 9,77 Hz, 2H), 7,20 - 7,26 (d, J = 9,77 Hz, 2H), 6,81 - 7,11 (t, J = 75,00 Hz, 1H), 6,36 (br, s., 2H), 5,91 (s, 1H), 2,91 (s, 3H); điểm nóng chảy: 136-138°C; MS m/z 401,5 [M+H] ⁺
75	2-(2-xyclopropyl-6-floimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,06 (dd, J = 2,21, 5,99 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,70 - 7,87 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 5,52, 9,62 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 2,68, 7,72, 9,77 Hz, 1H), 6,98-7,28 (t, J = 75,00 Hz, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,42 - 3,56 (m, 1H), 0,89 - 1,11 (m, 4H); điểm nóng chảy: 198-200 °C; MS m/z 445,5 [M+H] ⁺
84	[3-(4-amino-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-6-floimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]metanol ¹ H NMR (500MHz, METANOL-d ₄) δppm 9,36 - 9,77 (m, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 2 H), 7,59 - 7,69 (m, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 2 H), 7.- 7,45 (m, 1 H), 6,55 - 6,58 (m, 1 H), 4,86 (s, 2 H); MS m/z 419,1 [M+H] ⁺
100	2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 10,45 (dd, J = 2,84, 5,67 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,84 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 6,82 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 2,84 (s, 3H); điểm nóng chảy: 256-258°C; MS m/z 404,3 [M+H] ⁺

Ví dụ 6

2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin (Hợp chất 71)





Bước 1: Hỗn hợp gồm 5-floro-2-nitroanilin (156,2mg, 1,00mmol), di-tert-butyl 2-chloro-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodiacbonat (480,0mg, 0,98mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (Xphos) (56,1mg, 0,1mmol), tris(đibenzylidenaxeton) đipaladi(0) (53,8mg, 0,05mmol) và kali phosphat (625,0mg, 2,95mmol) trong đioxan (2mL) được loại khí bởi ba chu kỳ bơm chân không và sục N_2 , và sau đó được gia nhiệt tới $100^\circ C$ trong 2 giờ. Dung dịch này được làm lạnh và được rót vào nước (10mL), và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (15mL). Phần chiết được làm khô trên $MgSO_4$, tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách sắc ký trên cột (rửa giải bằng 1:1 điclorometan:hexan, tiếp đó 1:2 etyl axetat:điclorometan) để cho di-tert-butyl 2-(5-floro-2-nitrophenylamino)-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodiacbonat (483,0mg, 81%).

Bước 2: Bình phản ứng áp lực được nạp di-tert-butyl 2-(5-floro-2-nitrophenylamino)-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodiacbonat (483,0mg), Pd/C (10%, wet, 48,0mg) và 1:1 etyl axetat:metanol (5mL) được đặt trên máy lắc Parr. Hỗn hợp này được loại khí bởi ba chu kỳ bơm chân không và sục N_2 . Bình phản ứng này được tạo áp tới 40psi (275790 Pa) hydro và lắc trong 2 giờ. Than được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi được làm bốc hơi để tạo ra di-tert-butyl 2-(2-amino-5-florophenylamino)-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)-pyrimidin-4-yliminodiacbonat. Chất liệu tồn dư được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS m/z 579,6 (100) $[M+H]^+$, 580,6 (40).

Bước 3: Hỗn hợp gồm di-tert-butyl 2-(2-amino-5-florophenylamino)-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodiacbonat (365,0mg, 0,63mmol), trietyl hoặcthoaxetat (306,0mg, 1,89mmol), axit p-toluensulfonic

(5,0mg, 0,025mmol) và etanol (2,0mL) được gia nhiệt tới hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp này được phân bố trong hai lớp diclorometan (20mL) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên MgSO₄, tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được nghiền thành bột cùng với etyl ete để cho di-tert-butyl 2-(6-floro-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicacbonat (316,0mg, 83%). MS m/z 603,6 (100) [M+H]⁺, 604,6 (40).

Bước 4: Dung dịch của sản phẩm (316,0mg, 0,52mmol) trong diclorometan (3mL) được xử lý bằng TFA (1mL) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Dung môi được làm bốc hơi, và chất liệu tồn dư được nghiền thành bột cùng với etyl ete để cho Hợp chất đề mục là chất rắn màu trắng (152,0mg, 73%). Điểm nóng chảy: 253 - 255°C.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9,72 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 7,52 - 7,69 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 1,89, 9,14 Hz, 1H), 7,01 - 7,24 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 2,66 (s, 3H); MS m/z 403,3 (100) [M+H]⁺.

Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 6 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

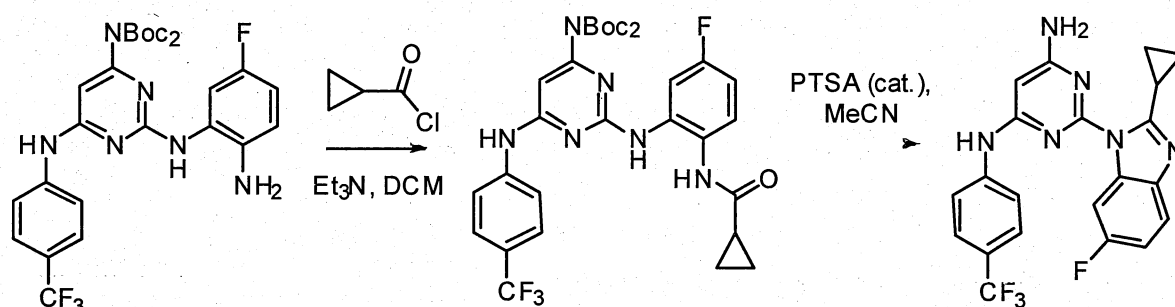
Hợp chất	Tên & Dữ liệu
93	2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,76 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,02 (br. s., 2H), 5,90 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); MS m/z 419,8 [M+H] ⁺
72	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,25 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 2,21, 10,09 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 5,04, 8,83 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 7,00 - 7,30 (t, J = 75,00 Hz, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 2H), 7,07 (dt, J = 2,36, 9,06 Hz, 1H), 6,84 (br. s., 2H), 5,74 (s, 1H), 2,80 (s, 3H); điểm nóng chảy: 168-170 °C; MS m/z 401,5 [M+H] ⁺
76	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,47 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,14 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 12,93 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 5,04, 8,20 Hz, 1H), 7,00 - 7,28 (t, J = 70,00 Hz, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,20 Hz, 1H), 6,94 (br. s., 2H), 5,80 (s, 1H), 2,50 (br. s., 3H); điểm nóng chảy: 182-183°C; MS m/z 419,4 [M+H] ⁺
77	N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,47 (br. s., 1H), 7,90 (d, J = 9,14 Hz, 1H), 7,50 - 7,74 (m, 2H), 7,29 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 7,00 - 7,28 (t, J = 70,00 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 6,93 (br. s., 2H), 5,80 (s, 1H), 3,27 (m, 2H), 1,28 (t, J = 6,62 Hz, 3H); điểm nóng chảy: 156-158°C; MS m/z 433,5 [M+H] ⁺
81	2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,64 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 2,52, 10,09 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 6,98 (br. s., 2H), 5,88 (s, 1H), 3,28 (q, J = 7,46 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,57 Hz, 3H); điểm nóng chảy: 201-203°C; MS m/z 417,2 [M+H] ⁺
96	2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,11 (br. s, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 13,9, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,57 (br. s., 2H), 6,07 (s, 1H), 2,87 (s, 3H); MS m/z 437,8 [M+H] ⁺
97	2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,56 (br. s, 1H), 8,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 6,6, 2,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 6,6, 2,2 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 74,7 Hz, 1H), 6,35 (br. s., 2H), 5,91 (s, 1H), 2,85 (s, 3H); MS m/z 418,0 [M+H] ⁺
98	2-(5-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,94 (br. s, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 14,3, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (br. s, 2H), 5,93 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); MS m/z 437,8 [M+H] ⁺
99	2-(5-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 8,99 (br. s, 1H), 8,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,00 - 8,03 (m, 2H), 7,65 - 7,67 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,79 (br. s., 2H), 6,38 (s, 1H), 3,32 (s, 3H); MS m/z 417,8 [M+H] ⁺
144	N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,25 (s, 1H), 7,84 - 8,12 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 5,04, 8,51 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 7,01 - 7,31 (t, J = 75,00 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,04 - 7,13 (m, 1H), 6,84 (br. s., 2H), 5,76 (s, 1H), 3,28 (q, J = 7,25 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,41 Hz, 3H); điểm nóng chảy: 166-168°C; MS m/z 415,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 7

2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin (Hợp chất 82)



Bước 1: Dung dịch gồm di-tert-butyl 2-(2-amino-5-florophenylamino)-6-(4-(triflorometyl)-phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicacbonat (212,0mg, 0,37mmol), triethylamin (42,0mg, 0,41mmol) trong điclorometan (2mL) được bổ sung xyclopropancarbonyl clorua (38,3mg, 0,37mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ, tiếp đó được phân bố trong hai lớp điclorometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được làm bốc hơi để tạo ra di-tert-butyl 2-(2-(xyclopropancarboxamido)-5-florophenylamino)-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)-pyrimidin-4-yliminodicacbonat. Chất rắn tồn dư được sử dụng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 2: Hỗn hợp gồm chất liệu thô di-tert-butyl 2-(2-(xyclopropancarboxamido)-5-florophenylamino)-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)-pyrimidin-4-yliminodicacbonat, axit p-toluensulfonic (7,0mg, 0,037mmol) và axetonitril (3mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được phân bố trong hai lớp etyl axetat và dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách

sắc ký trên cột silicagel (rửa giải bằng 1:1 diclorometan:hexan, tiếp đó 1:5meOH:50% etyl axetat trong diclorometan) để cho Hợp chất đề mục (103,0mg, 65% trong hai bước). Điểm nóng chảy: 203-206°C.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,49 - 9,59 (m, 1H), 7,70 (td, $J = 1,00$, 13,24 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,57$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,57$ Hz, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 6,91 - 6,97 (m, 1H), 6,88 (br. s, 2H), 5,77 (s, 1H), 2,88 - 3,01 (m, 1H), 0,97 - 1,05 (m, 2H), 0,86 - 0,95 (m, 2H); MS m/z 429,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 430,2 (20).

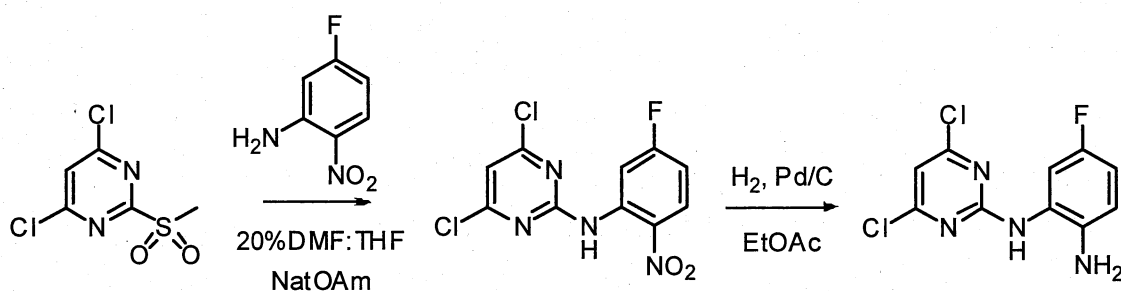
Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 7 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

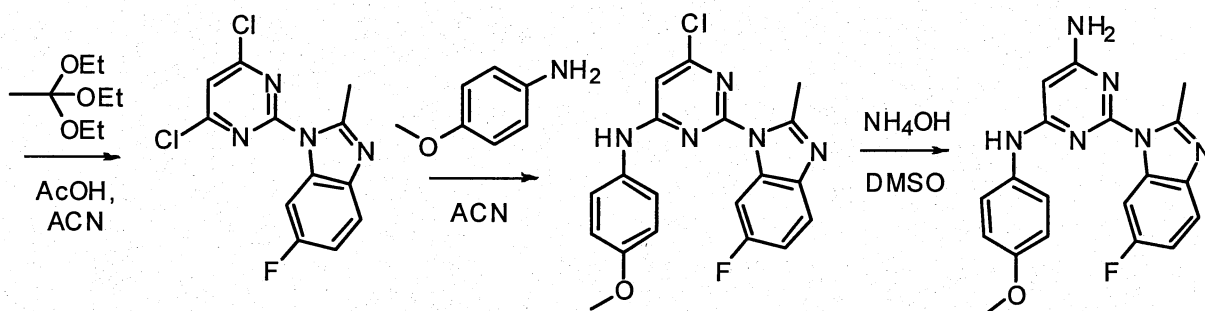
Hợp chất	Tên & Dữ liệu
78	2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,53 (s, 1H), 7,70 - 7,95 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 5,04$, 8,83 Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,52$ Hz, 1H), 6,98-7,26 (t, $J = 70,00$ Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 1H), 6,98 (br. s, 2H), 5,82 (s, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,10 - 1,15 (m, 2H), 1,01 - 1,08 (m, 2H); điểm nóng chảy: 186-188°C; MS m/z 445,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
83	2-(2-xyclopropyl-5-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,69 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 5,04$, 8,83 Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,34 (dd, $J = 2,52$, 9,46 Hz, 1H), 6,93 - 7,09 (m, 3H), 5,78 - 5,93 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 1,13-1,19 (m, 2H), 1,04 - 1,08 (m, 2H); MS m/z 429,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
143	2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,30 (s, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8,83$ Hz, 3H), 7,00 - 7,30 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 7,02 - 7,10 (m, 1H), 6,83 - 6,92 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 3,08 - 3,20 (m, 1H), 1,09 - 1,14 (m, 2H), 0,99 - 1,07 (m, 2H); điểm nóng chảy: 175-177 °C; MS m/z 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
145	N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[2-(diflorometyl)-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,32 (s, 1H), 8,36 (dd, $J = 1,89$, 10,09 Hz, 1H), 7,95 - 8,16 (t, $J = 52,5$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 5,04$, 8,83 Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,04 - 7,34 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 7,27 (dt, $J = 2,36$, 9,06 Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 6,98 (br. s., 2H), 5,76 (s, 1H); điểm nóng chảy: 114-115 °C; MS m/z 437,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
149	2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,70 (s, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,19 (ddd, J = 1,58, 5,04, 7,25 Hz, 2H), 7,00 (br. s., 2H), 5,90 (s, 1H), 2,94 - 3,03 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,05 (m, 2H); điểm nóng chảy: 199-201°C; MS m/z 411,3 [M+H] ⁺
150	2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,66 (s, 1H), 8,09 - 8,20 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 7,67 - 7,71 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,97 (br. s., 2H), 5,87 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,25 (s, 3H); điểm nóng chảy: 212-213°C; MS m/z 415,4 [M+H] ⁺
151	2-[2-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,69 (s, 1H), 7,85 - 7,91 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,96 - 4,08 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,94 Hz, 6H); điểm nóng chảy: 216-218°C; MS m/z 413,4 [M+H] ⁺
152	2-[2-(điflorometyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,71 (s, 1H), 8,36 - 8,52 (m, 1H), 7,89 - 8,11 (t, J = 55,00 Hz, 1H), 7,80 - 7,87 (m, 1H), 7,68 (m. 4H), 7,35 - 7,48 (m, 2H), 6,92 - 7,20 (m, 2H), 5,91 (s, 1H); điểm nóng chảy: 187-188°C; MS m/z 421,4 [M+H] ⁺

Ví dụ 8

2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxyphenyl)pyrimidin-4,6-điamin (Hợp chất 265)





Bước 1: Hỗn hợp gồm 5-fluoro-2-nitroanilin (8,16g, 35,93mmol), 4,6-điclolo-2-(metylsulfonyl)pyrimidin (5,06g, 32,67mmol), THF (50mL) và DMF (12mL) được bổ sung từng giọt natri tert-pentoxit (2,5m trong THF, 28,6mL, 71,5mmol) ở -78°C . Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút, tiếp đó đá/nước (300mL) được bổ sung để tạo ra chất kết tủa. Chất liệu rắn được thu gom bằng cách lọc, tiếp đó được rửa bằng nước và hexan để cho 4,6-điclolo-N-(5-fluoro-2-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (9,32g, 95%).

Bước 2: Bình cầu loại 250mL được nạp 4,6-điclolo-N-(5-fluoro-2-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (6,35g, 21,03mmol), Pd/C (10%, wet, 635,0mg) và etyl axetat (50mL) được loại khí bởi ba chu kỳ bơm chân không và sục N_2 , và sau đó nạp hydro từ bình cầu hydro. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Than được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi được làm bốc hơi. Chất liệu tồn dư được rửa bằng hexan để cho N^1 -(4,6-điclolorpyrimidin-2-yl)-5-florobenzen-1,2-điamin là chất rắn màu trắng (5,55g, 97%).

Bước 3: Hỗn hợp gồm N^1 -(4,6-điclolorpyrimidin-2-yl)-5-florobenzen-1,2-điamin (2,57g, 9,47mmol), trietyl hoặcthoaxetat (6,06g, 37,87mmol), axit axetic (6mL) và axetonitril (30mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Dung dịch NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp này từng phần một ở 0°C , cùng với sự sủi bọt của hỗn hợp. Dung dịch này được bổ sung vào hỗn hợp cho đến khi dừng sủi bọt. Sau đó, sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được rửa bằng hexan để cho 1-(4,6-điclolorpyrimidin-2-yl)-6-floro-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol là chất rắn màu nâu (2,41g, 86%).

Bước 4: Hỗn hợp gồm 1-(4,6-điclolorpyrimidin-2-yl)-6-floro-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol (150,0mg, 0,51mmol), 4-metoxyanilin (125,0mg, 1,01mmol) và axetonitril (1mL) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi làm mát, etyl ete được

bổ sung vào hỗn hợp này để tạo ra 6-cloro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(4-metoxypheyl)pyrimidin-4-amin ở dạng chất kết tủa, nó được tách bằng cách lọc.

Bước 5: 6-cloro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(4-metoxypheyl)-pyrimidin-4-amin được bổ sung DMSO (2mL) và NH₄OH (27%, 0,1mL). Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín, được đặt trong lò vi sóng và được gia nhiệt ở 170°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố trong hai lớp ethyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 20mL) và nước muối, tiếp đó được làm khô trên MgSO₄ và được lọc qua đệm silicagel (10g). Dung môi được làm bốc hơi, và chất liệu tồn dư được nghiền thành bột cùng với diclorometan để cho Hợp chất đề mục là chất rắn màu trắng (161,0mg, 88%).

Điểm nóng chảy: 193-195°C.

¹H NMR (500MHz, axeton-d₆) δppm 8,74 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 2,52, 10,40 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,20, 8,67 Hz, 1H), 7,34 - 7,43 (d, J = 9,14 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 2,84 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,14 Hz, 2H), 6,49 (br. s., 2H), 5,76 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,84 (s, 3H); MS m/z 365,0 (100) [M+H]⁺.

Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 8 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
52	2-{{6-{{4-(điflorometoxy)phenyl}amino}}-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl}amino}etanol ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,17 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9 Hz), 7,28 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 9 Hz), 6,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,81 (1H, s), 3,75 (2H, t, J = 6 Hz), 3,53 (2H, br), 2,89 (3H, s); MS m/z 427,1 [M+H] ⁺
57	2-{{2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-6-{{4-(triflorometyl)phenyl}amino}}pyrimidin-4-yl}amino}etanol ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,13 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,71 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,6 (1H, dd, J = 9, 1 Hz), 7,56 (2H, d, J = 9 Hz), 7,27 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 9 Hz), 5,91 (1H, s), 3,76 (2H, t, J = 6 Hz), 3,55 (2H, br), 2,89 (3H, s); MS m/z 429,2 [M+H] ⁺
58	N ⁴ -(2-metoxetyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N ⁶ -[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (Metanol-d ₄) δppm 8,15 (1H, d, J = 8 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (1H, m), 5,87 (1H, s), 3,58 (4H, br), 3,38 (3H, s), 2,87 (3H, s); MS m/z 443,1 [M+H] ⁺
59	N ⁴ -[4-(điflorometoxy)phenyl]-N ⁶ -(2-metoxetyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,06 (1H, d, J = 7 Hz), 7,47 (1H, m), 7,38 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 (1H, m), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 5,68 (1H, s), 3,28 (3H, s), 2,76 (3H, s); MS m/z 441,1 [M+H] ⁺
63	2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,13 (1H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, m), 5,95 (1H, s), 2,89 (3H, s); MS m/z 385,1 [M+H] ⁺
64	2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,19 (1H, dd, J = 11, 7,5 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,6 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 11, 7,5 Hz), 5,93 (1H, s), 2,9 (3H, s); MS m/z 421,1 [M+H] ⁺
73	2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,61 (1H, dd, J = 8, 1,5 Hz), 8,39 (1H, d, J = 4 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8, 4 Hz), 5,91 (1H, s), 2,97 (3H, s); MS m/z 386,2 [M+H] ⁺
74	2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,04 (1H, dd, J = 11, 7,5 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 13,5, 1,5 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 11, 7,5 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 13,5, 1,5 Hz), 5,81 (1H, s), 2,78 (3H, s); MS m/z 439,1 [M+H] ⁺
79	N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-(2.5.6-trimetyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,63 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d(AB), J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d(AB), J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,92 (br. s., 2H), 5,85 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); MS m/z 413,0 [M+H] ⁺
80	N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,90 (s, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 1H), 7,89 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,05 (br. s, 1H), 5,91 (s, 1H), 2,82 (s, 3H); MS m/z 403,1 [M+H] ⁺
85	2-(6-bromo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,68 (s, 1H), 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d(AB), J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d(AB), J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,97 - 7,07 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); MS m/z 463,0 [M+H] ⁺
86	2-(2,6-đimetyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,63 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d(AB), J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d(AB), J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 6,93 (br. s., 2H), 5,84 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); MS m/z 339,0 [M+H] ⁺
87	2-(6-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,68 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d(AB), J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d(AB), J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 6,95 (br. s., 2H), 5,86 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,64 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS m/z 413,0 [M+H] ⁺
88	2-(4,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,68 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,68-7,73 (d(AB), J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 - 7,68 (d(AB), J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (td, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 7,04 (br. s., 2H), 5,89 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); MS m/z 421 [M+H] ⁺
89	2-(4,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,92 (s, 1H), 7,80 - 7,84 (m, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 14,0, 1,1 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 5,91 (s, 1H); MS m/z 439 [M+H] ⁺
90	2-{[2-(4,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl]amino}etanol ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,69 (br. s., 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,70 (d(AB), J = 7,9 Hz, 2H), 7,64 (d(AB), J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (td, J = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 5,96 (br. s, 1H), 4,83 (br. s, 1H), 3,59 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 3,38 - 3,51 (m, 2H), 2,85 (s, 3H); MS m/z 465,0 [M+H] ⁺
91	2-(6-etenyl-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,68 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,98 (br. s., 1H), 6,75 (dd, J = 17,7, 11,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,64 (dd, J = 17,7, 0,6 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,0, 0,9 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H); MS m/z 399 [M+H] ⁺

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
92	2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,37 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 8,3 (1H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,6 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,96 (1H, s), 1,33 (2H, m), 1,19 (2H, m); MS m/z 430,1 [M+H] ⁺
94	2-(6-floro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,52 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 8,33 (1H, dd, m), 7,65 (2H, d, J = 9 Hz), 7,60 (2H, d, J = 9 Hz), 5,95 (1H, s), 3,00 (3H, s); MS m/z 404,2 [M+H] ⁺
101	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,19 (1H, dd, J = 11, 7,5 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 13, 2,5 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 10, 7,5 Hz), 7,23 (2H, m), 5,86 (1H, s), 2,89 (3H, s); MS m/z 437,1 [M+H] ⁺
102	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (Metanol-d ₄) δppm 8,18 (1H, dd, J = 11,5, 7,5 Hz), 7,44 (2H, d, J = 9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 11,5, 7,5 Hz), 7,14 (2H, d, 9 Hz), 6,77 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,79 (1H, s), 2,87 (1H, s); MS m/z 419,1 [M+H] ⁺
103	2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(điflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,38 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 8,29 (1H, m), 7,5 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 7 Hz), 6,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,4 (1H, m), 1,3 (2H, m), 1,17 (2H, m); MS m/z 428,1 [M+H] ⁺
104	2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, METANOL-d ₄) δppm 8,77 (d, J=2,21 Hz, 1H), 8,43 (d, J=2,21 Hz, 1H), 7,60 (d, J=6,94 Hz, 4H), 5,91 (s, 1H) 3,05 (s, 3H); MS m/z 420,1 [M+H] ⁺
105	2-(6-cloro-2-etyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, METANOL-d ₄) δppm 8,66 (d, J=2,52 Hz, 1H), 8,38 (d, J=2,21 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=19,50, 9,50 Hz, 4H), 5,92 (s, 1H), 3,48 (q, J=7,60 Hz, 2H), 1,39 (t, J=7,41 Hz, 3H); MS m/z 434,1 [M+H] ⁺
146	2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(metylsulfanyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,45 - 8,50 (1H, s) 8,25 - 8,30 (1H, m) 7,55 - 7,59 (1H, m) 7,50 (2H, s) 7,32 (2H, s) 7,17 - 7,25 (2H, m) 6,24 - 6,33 (2H, m) 5,92 (1H, s) 2,51 (3H, s) 2,07 (3H, s); MS m/z 363,2 [M+H] ⁺
147	2-[2-(1-metylxyclopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,72-8,80 (1H, s) 7,66-7,76 (3H, m) 7,46 (3H, d, J=0,63 Hz) 7,08 (2 H, s) 6,18 - 6,28 (2H, m) 5,97 (1H,s) 1,30 (3H, s) 1,10 (2H, s) 0,61 (2H, d, J=2,21 Hz); MS m/z 425,2 [M+H] ⁺
148	N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[2-(1-metylxcyclopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,49 (1H, s) 8,16 - 8,20 (1H, m) 7,55 - 7,60 (3H, m) 7,15 - 7,23 (4H, m) 6,94 (1H, t, J=75,00 Hz) 6,27 (2H, br. s.) 5,92 (1H, s) 3,32 (2H, q, J=7,57 Hz) 1,34 (3H, t, J=6,90 Hz); MS m/z 423,3 [M+H] ⁺
153	2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,66 (s, 1H), 7,96 - 8,10 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 7,58-7,64 (m, 3H), 7,18-7,26 (m, 2H), 6,96 (br. s, 2H), 5,88 (s, 1H), 3,22 - 3,29 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,41 Hz, 3H); điểm nóng chảy: 183-185 ; MS m/z 415,4 (100) [M+H] ⁺ , 416,4 (30)
156	N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,49 (1H, s) 8,16 - 8,20 (1H, m) 7,55 - 7,60 (3H, m) 7,15 - 7,23 (4H, m) 6,94 (1H, t, J=75,00 Hz) 6,27 (2H, br. s.) 5,92 (1H, s) 3,32 (2H, q, J=7,57 Hz) 1,34 (3H, t, J=6,90 Hz); MS m/z 397,2 [M+H] ⁺
157	N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,71 (1H, s) 8,13 - 8,18 (1H, m) 7,68-7,75 (1H, m) 7,57 - 7,62 (1H, m) 7,26-7,35 (2H, m) 7,16-7,25 (2H, m) 6,94 (1H, t, J=73,80 Hz) 6,36 (2H, s) 5,98 (1H, s) 3,33 (2H, q, J=7,60 Hz) 1,35 (3H, t, J=7,90 Hz); MS m/z 415,2 [M+H] ⁺
182	2-[2-(metylsulfanyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,85 (br. s., 1H) 8,38 (d, J=7,88 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,51 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,51 Hz, 2H), 7,56 (d, J=7,57 Hz, 1H), 7,23 (td, J=7,57, 1,26 Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 6,41 (br. s., 2H), 6,02 (s, 1H), 2,63 (s, 3 H); MS m/z 418,3 [M+H] ⁺
196	2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,13 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,3-7,25 (4H, m), 7,13 (1H, d, J = 8 Hz), 5,81 (1H, s), 2,86 (3H, s), 2,31 (3H, s); MS m/z 331,1 [M+H] ⁺
197	N-(4-metoxypheyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,13 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 9 Hz), 7,27 (2H, m), 6,94 (2H, d, J = 9 Hz), 5,72 (1H, s), 3,81 (3H, s), 2,86 (3H, s); MS m/z 347,1 [M+H] ⁺

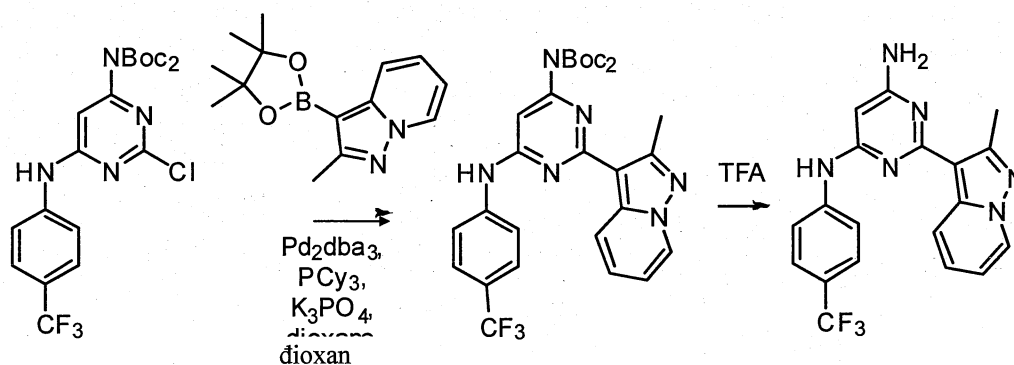
Hợp chất	Tên & Dữ liệu
198	N-[4-(đimetylaminophenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,12 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,27 (2H, m), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 6,81 (2H, d, J = 9 Hz), 5,67 (1H, s), 2,92 (6H, s), 2,86 (3H, s); MS m/z 360,4 [M+H] ⁺
205	N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,04 (1H, s), 8,20-8,17 (1H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,27-7,21 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 6,76 (2H, br s), 6,03 (2H, s), 5,72 (1H, s), 2,84 (3H, s); điểm nóng chảy: 166-167; MS m/z 359,1 [M+H] ⁺
206	N-(2,2-đifloro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,40 (1H, s), 8,13 (1H, dd, J = 7,0, 1,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,0, 1,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,28-7,20 (3H, m), 6,88 (2H, br s), 5,79 (1H, s), 2,83 (3H, s); Điểm nóng chảy: 141-142; MS m/z 397,1 [M+H] ⁺
207	N-(3-floro-4-metoxyphenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,19 (1H, s), 8,18-8,15 (1H, m), 7,62-7,59 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 13,6, 2,2 Hz), 7,28-7,13 (4H, m), 6,82 (2H, br s), 5,76 (1H, s), 3,85 (3H, s), 2,84 (3H, s); Điểm nóng chảy: 233-234; MS m/z 365,2 [M+H] ⁺
208	N-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,10 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 7,27-7,20 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,80 (2H, br s), 5,69 (1H, s), 3,87 (3H, s), 2,80 (3H, s); Điểm nóng chảy: 118-119; MS m/z 348,2 [M+H] ⁺
209	N-(4-clorophenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,11 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 7,28-7,23 (4H, m), 5,83 (1H, s), 2,85 (3H, s); MS m/z 351,6 [M+H] ⁺
210	4-{[6-amino-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitril ¹ H NMR (500MHz, Metanol-d ₄) δppm 8,1 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 9 Hz), 7,61 (3H, m), 7,28 (2H, m), 5,95 (1H, s), 2,88 (3H, s); MS m/z 342,3 [M+H] ⁺
211	2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-nitrophenyl)pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	^1H NMR (500MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,16 (2H, m), 8,12 (1H, m), 7,79 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,29 (2H, m), 5,99 (1H, s), 2,90 (3H, s); MS m/z 362,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
212	N-(4-bromophenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,11 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,42 (4H, m), 7,27 (2H, m), 5,84 (1H, s), 2,86 (3H, s); MS m/z 397,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
221	2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,11 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,54 (2H, d, 9 Hz), 7,24 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 5,84 (1H, S), 2,85 (3H, s); MS m/z 401,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
234	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,11 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,45 (2H, d, 7 Hz), 7,25 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 5,48 (1H, S), 2,85 (3H, s); MS m/z 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
235	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,10 (1H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,27-7,14 (4H, m), 5,47 (1H, s), 2,85 (3H, s); MS m/z 401,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
263	N-(4-clorophenyl)-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 2,52, 10,40 Hz, 1H), 7,47 - 7,61 (m, 4H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 6,92 - 7,08 (m, 1H), 6,37 (br. s., 1H), 5,93 (s, 1H), 2,77 - 2,88 (m, 3H); Điểm nóng chảy: 183-185; MS m/z 369,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
264	2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,37 (br. s., 1H), 8,10 (dd, J = 2,52, 10,40 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,04, 8,83 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 6,94 - 7,07 (m, 1H), 6,27 (br. s., 2H), 5,82 - 5,96 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); Điểm nóng chảy: 210-212; MS m/z 349,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
266	N-[4-(đimetylaminophenyl)]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,11 - 8,16 (m, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 1H), 7,23 (d, J = 9,77 Hz, 2H), 6,94 - 7,05 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 6,09 - 6,25 (br. s, 2H), 5,67 (s, 1H), 2,94 (s, 6H), 2,85 (s, 3H); Điểm nóng chảy: 122-125; MS m/z 378,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
267	N-(4-cloro-3-florophenyl)-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,52$, 10,09 Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 2,36$, 11,82 Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 5,04$, 8,51 Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,67$ Hz, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 1H), 6,95 - 7,09 (m, 1H), 6,46 (br. s., 2H), 5,99 (s, 1H), 2,85 (s, 3H); Điểm nóng chảy: 225-227; MS m/z 387,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
268	2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,37 - 8,52 (m, 1H), 8,14 (dd, $J = 2,68$, 10,25 Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 5,20$, 8,67 Hz, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,00 - 7,11 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 6,62$ Hz, 1H), 6,27 - 6,40 (s, 2H), 5,91 - 6,06 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); Điểm nóng chảy: 203-205; MS m/z 349,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
269	N-(2,2-đifloro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,52$, 10,40 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,89$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 5,04$, 8,83 Hz, 1H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 6,97 - 7,05 (m, 1H), 6,38 (br. s., 2H), 5,91 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); Điểm nóng chảy: 212-215; MS m/z 415,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 9

2-(2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin (Hợp chất 154)



Hỗn hợp gồm 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (53mg, 0,205mmol), đi-tert-butyl 2-cloro-6-(4-(triflorometyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonat (110mg, 0,225mmol), tris(đibenzylidenaxeton) đipalađi(0) (18mg, 0,02mmol) trixyclohexylphosphin (14mg, 0,051mmol), và kali phosphat (87,0mg, 0,41mmol) trong đioxan (3,5mL) và nước (0,1mL) được loại khí bằng cách sục agon, và sau đó được gia nhiệt ở 85°C trong 3 giờ. Dung dịch này được làm lạnh và được lọc qua nút xelit. Phần dịch lọc được cô và được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel cho tert-butyl 3,3-đimetylbutanoyl(2-(2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-6-(4-

(triflorometyl)phenylamino)-pyrimidin-4-yl)carbamate (25mg, 21%) ở dạng dầu trong, nó được hòa tan trong điclorometan (1mL) và được xử lý bằng TFA (0,1mL) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được cô, và chất liệu tồn dư được phân bố trong hai lớp etyl axetat và dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên Na₂SO₄, tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được nghiền thành bột cùng với etyl ete để cho Hợp chất đề mục là chất rắn màu vàng (8mg, 50%).

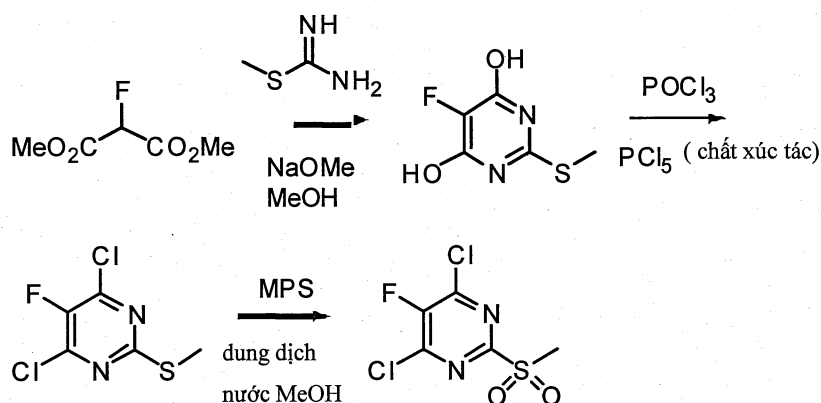
¹H NMR (500MHz, axeton-d₆) δppm 8,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,42 (br. s., 1H), 8,37 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (ddd, J = 8,4, 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 6,6, 1,6 Hz, 1H), 5,82 (br. s., 2H), 5,77 (s, 1H), 2,66 (s, 3H); MS m/z 385,3 [M+H]⁺.

Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 9 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
70	N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δppm 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,86 (1H, s), 5,60 (2H, v br), 3,73 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,50 (3H, s); điểm nóng chảy: 270-271°C; MS m/z 363,0 [M+H] ⁺

Ví dụ 10

5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxyphenyl)pyrimidin-4,6-di-amin (Hợp chất 179)

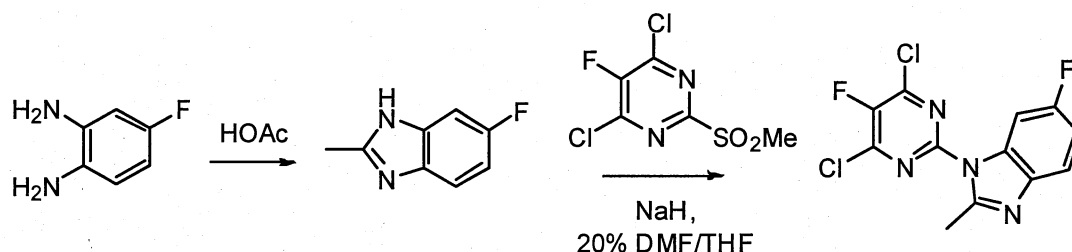


Bước 1. Dung dịch gồm muối methyl carbamimidothioat-(H₂SO₄)_{1/2} (45,90g, 0,33 mol) và dimetyl 2-floromalonat (45,03g, 0,30mol) trong MeOH

(450mL) ở 0°C được bổ sung chậm natri metoxit (4,37M trong MeOH, 226mL, 0,99mol). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Huyền phù đặc thu được được pha loãng bằng nước (50mL) và được axit hóa tới độ pH khoảng 2 bằng cách sử dụng dung dịch 6N HCl. Chất kết tủa thu được được thu gom, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để tạo ra 5-floro-2-(metylthio)pyrimidin-4,6-diol (46,85g, 88%).

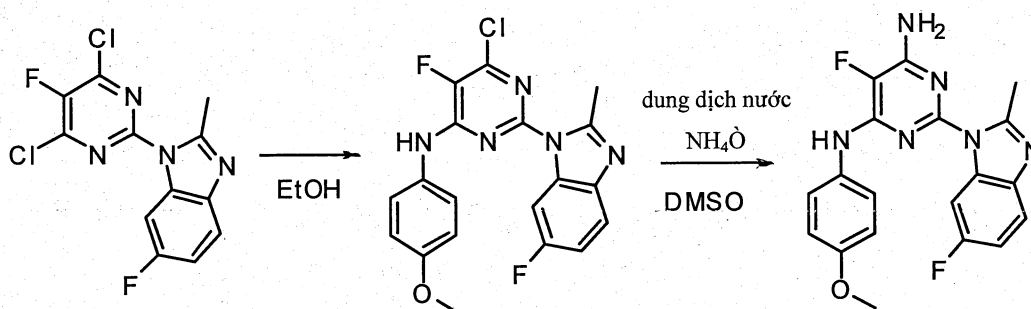
Dung dịch của 5-floro-2-(metylthio)pyrimidin-4,6-diol (13,2g, 74,9mmol) trong POCl₃ (60mL) được bổ sung một lượng chất xúc tác PCl₅ (60mg). Hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C trong 16 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được bổ sung một cách cẩn thận nước đá (150mL). Chất kết tủa thu được được loại bỏ bằng cách lọc, được rửa bằng nước, tiếp đó được làm khô dưới nitơ để tạo ra 4,6-điclolo-5-floro-2-(metylthio)pyrimidin (13,5g, 85%).

Dung dịch của 4,6-điclolo-5-floro-2-(metylthio)pyrimidin (12,4g, 58,8mmol) trong MeOH (150mL) được bổ sung kali peroxymonosulfat (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) (108,7g, 176,4mmol) và nước (70mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Muối được loại bỏ bằng cách lọc, tiếp đó được rửa bằng MeOH cho đến khi không thể quan sát thêm sản phẩm nữa. Sau đó, hỗn hợp hữu cơ đã kết hợp được cô, tiếp đó nước đá được bổ sung vào hỗn hợp này để tạo ra chất kết tủa, nó được lọc và rửa bằng nước. Chất liệu rắn được làm khô dưới nitơ để tạo ra 4,6-điclolo-5-floro-2-(metylsulfonyl)pyrimidin là chất rắn màu trắng (14,6g, 99%).



Bước 2. Dung dịch của 4-florobenzen-1,2-điamin (3,78g, 30mmol) trong axit axetic (10,0mL) được chiếu vi sóng trong 1 giờ ở 180°C. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được nghiền thành bột cùng với ete để tạo ra 6-floro-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol là chất rắn màu nâu (4,31g, 88%).

Dung dịch của 6-floro-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol (2,31g, 15,4mmol) trong THF (50mL) và DMF (10mL) ở -78°C được bổ sung 60% NaH (648mg, 16,2mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này ở -78°C được bổ sung 4,6-điclolo-5-floro-2-(metylsulfonyl)pyrimidin (3,74g, 15,3mmol) trong một lần, tiếp đó hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch 1M HCl (18mL) và hỗn hợp thô được chiết bằng EtOAc (200mL). Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột (5-30% EtOAc/các hexan) để tạo ra 1-(4,6-điclolo-5-floropyrimidin-2-yl)-6-floro-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol là chất rắn màu trắng (1,83g, 38%).



Bước 3. Hỗn hợp gồm 1-(4,6-điclolo-5-floropyrimidin-2-yl)-6-floro-2-metyl-1H-benzo[d]-imidazol (63mg, 0,2mmol) và 4-metoxyanilin (49mg, 0,4mmol) trong EtOH (1mL) được khuấy trong 1 giờ ở 60°C . Chất kết tủa thu được bằng cách bổ sung nước (10mL). Sản phẩm (6-cloro-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(4-metoxyphenyl)-pyrimidin-4-amin) được loại bỏ bằng cách lọc và được rửa bằng nước vài lần. Chất liệu thô thu được, 6-cloro-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(4-metoxyphenyl)pyrimidin-4-amin được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Sản phẩm thô trong DMSO (5mL) được bổ sung dung dịch nước 14M NH_4OH (3mL). Hỗn hợp huyền phù này được gia nhiệt trong 18 giờ ở 100°C cho đến khi toàn bộ nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (10mL) được bổ sung vào hỗn hợp này để tạo ra chất kết tủa. Chất kết tủa được tách bằng cách lọc và được rửa bằng nước vài lần. Sản phẩm thu được được làm khô dưới nito để tạo ra Hợp chất đề mục là chất rắn màu trắng nhò (72mg, 94%).

^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,30 (1H, br. s.) 7,94 (1H, dd, $J=9,93$, 2,36 Hz) 7,48-7,56 (3H, m) 6,93 - 7,05 (3H, m) 6,48 (2H, br. s.) 3,83 (3H, s) 2,75 (3H, s); MS m/z 383,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 10 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
95	5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,60 (1H, s) 8,02 (1H, dd, $J=7,25$, 2,21 Hz) 7,86 (2H, d, $J=8,51$ Hz) 7,65 (2H, d, $J=8,51$ Hz) 7,56-7,60 (1H, m) 7,29 (2 H, s) 7,17 - 7,26 (2H, m) 2,75 (3H, s); MS m/z 403,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
106	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,39 (1H, s) 7,97 (1H, d, $J=7,88$ Hz) 7,59 - 7,64 (2H, m) 7,42 (1H, d, $J=7,25$ Hz) 7,01 - 7,11 (4H, m) 6,83 (1H, t, $J=74,56$ Hz) 6,40 (2H, br. s.) 2,63 (3H, s); MS m/z 401,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
107	2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,69 (1H, br. s.) 7,91 (1H, d, $J=7,88$ Hz) 7,85 (2H, d, $J=8,51$ Hz) 7,53 (2H, d, $J=8,51$ Hz) 7,47 (1H, d, $J=6,94$ Hz) 7,02 - 7,13 (2H, m) 6,54 (2H, br. s.) 3,14 (2H, q, $J=7,36$ Hz) 1,20 (3H, t); MS m/z 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
108	5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,85 (1H, br. s.) 8,13 (1H, dd, $J=9,46$, 5,04 Hz) 7,98 (2H, d, $J=8,51$ Hz) 7,71 (2H, d, $J=8,51$ Hz) 7,31 (1H, dd, $J=9,62$, 2,36 Hz) 6,96-7,04 (1H, m) 6,72 (2H, br. s.) 2,82 (3H, s); MS m/z 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
109	5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,85 (1H, br. s.) 7,89 - 8,00 (3H, m) 7,71 (2H, d, $J=8,51$ Hz) 7,56 (1H, dd, $J=8,83$, 5,04 Hz) 7,02 - 7,08 (1H, m) 6,76 (2H, br. s.) 2,82 (3H, s); MS m/z 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
110	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,01 (1H, dd, $J=10,40$, 2,21 Hz) 7,81 (1H, br. s.) 7,68-7,72 (2H, m) 7,65 (1H, dd, $J=8,83$, 5,04 Hz) 7,26-7,31 (2H, m) 7,12 - 7,18 (1H, m) 6,87 (1H, t, $J=74,56$ Hz) 5,87 (2H, br. s.) 2,87 (3H, s); MS m/z 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
111	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,73 (1H, s) 7,93 (1H, dd, J=9,93, 2,36 Hz) 7,80 (1H, dd, J=12,93, 2,52 Hz) 7,51 - 7,59 (2H, m) 7,36 (1H, t, J=8,99 Hz) 7,01 - 7,08 (1H, m) 6,98 (1H, t, J=73,77 Hz) 6,71 (2H, br. s.) 2,81 (3H, s); MS m/z 437,1 [M+H] ⁺
112	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,19 (1H, dd, J=9,46, 5,04 Hz) 7,94 (1H, br. s.) 7,79 (1H, dd, J=12,93, 2,52 Hz) 7,35 - 7,50 (3H, m) 7,09 - 7,16 (1H, m) 6,87 (1H, t, J=73,77 Hz) 5,91 (2H, s) 2,90 (3H, s); MS m/z 437,2 [M+H] ⁺
113	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,19 (1H, dd, J=9,46, 5,04 Hz) 7,81 (1H, br. s.) 7,67 - 7,74 (2H, m) 7,42 (1H, dd, J=9,46, 2,84 Hz) 7,25 - 7,32 (2H, m) 7,07 - 7,16 (1H, m) 6,88 (1H, t, J=74,56 Hz) 5,84 (2H, s) 2,88 (3H, s); MS m/z 419,1 [M+H] ⁺
114	2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,91 (1H, s) 8,57 - 8,58 (1H, m) 8,39 (1H, d, J=2,21 Hz) 7,93 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,75 (2H, d, J=8,51 Hz) 6,83 (2H, br. s.) 2,93 (3H, s); MS m/z 438,3 [M+H] ⁺
115	2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,47 (1H, br. s.) 8,41 (1H, d, J=2,21 Hz) 8,23 (1H, d, J=2,52 Hz) 7,55 (2H, d, J=8,83 Hz) 7,11 (2H, d, J=9,14 Hz) 6,85 (1H, t, J=74,10 Hz) 6,55 (2H, br. s.) 2,74 (3H, s); MS m/z 436,2 [M+H] ⁺
116	2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,77 (1H, s) 8,56 (1H, d, J=2,21 Hz) 7,73 (1H, dd, J=12,61, 2,52 Hz) 7,50 - 7,56 (1H, m) 7,39 (1H, t, J=8,99 Hz) 7,00 (1H, t, J=73,61 Hz) 6,79 (2H, br. s.) 2,91 (3H, s); MS m/z 454,1 [M+H] ⁺
117	2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,90 (1H, s) 8,22-8,34 (2 H, m) 7,99 (2H, d, J=8,20 Hz) 7,71 (2H, d, J=8,20 Hz) 6,84 (2H, br. s.) 3,20-3,29 (1H, m) 1,26 - 1,34 (2H, m) 1,06 - 1,12 (2H, m); MS m/z 448,1 [M+H] ⁺
119	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,71 (1H, br. s.) 8,12 (1H, d, J=8,51 Hz) 7,87 (1H, dd, J=13,08, 2,68 Hz) 7,52 - 7,62 (2H, m) 7,34 (1H, t, J=8,99 Hz) 7,17 - 7,27 (2H, m) 6,98 (1H, t, J=73,93 Hz) 6,65 (2H, br. s.) 2,81 (3H, s); MS m/z 419,3 [M+H] ⁺
120	2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,85 (1H, br. s.) 8,06 (2H, d, J=8,51 Hz) 8,00 (1H, dd, J=7,25, 1,26 Hz) 7,67 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,50 - 7,56 (1H, m) 7,14 - 7,25 (2H, m) 6,70 (2H, br. s.) 2,96 - 3,05 (1H, m) 1,20 - 1,26 (2H, m) 1,00 - 1,06 (2H, m); MS m/z 429,2 [M+H] ⁺
121	2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,40 (1H, s) 7,86 (1H, dd, J=7,72, 1,73 Hz) 7,63 - 7,70 (2H, m) 7,36 (1H, d, J=9,14 Hz) 6,98-7,08 (4H, m) 6,64 - 6,97 (1H, m) 6,41 (2H, s) 2,83 - 2,91 (1H, m) 1,01 - 1,07 (2H, m) 0,80 - 0,87 (2H, m); MS m/z 427,2 [M+H] ⁺
122	2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,73 (1H, s) 7,96 - 8,03 (2H, m) 7,50 - 7,60 (2H, m) 7,32 (1H, t, J=8,83 Hz) 7,20 (2H, dtd, J=19,70, 7,33, 7,33, 1,26 Hz) 6,80 - 7,13 (2H, m) 6,66 (2H, s) 2,97 - 3,05 (1H, m) 1,23 (2H, dd, J=5,04, 2,84 Hz) 1,01 - 1,08 (2H, m); MS m/z 445,2 [M+H] ⁺
123	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,52-8,56 (1H, s) 8,04 - 8,09 (1H, m) 7,76 (2H, d, J=9,14 Hz) 7,57 - 7,61 (1H, m) 7,19 (4H, d, J=8,83 Hz) 6,97 (1H, m) 6,49 - 6,58 (2H, s) 3,25 (2H, d, J=7,57 Hz) 1,29 - 1,34 (3H, m); MS m/z 415,3 [M+H] ⁺
124	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,72 (1H, s) 8,05 - 8,09 (1H, m) 7,87 (1H, dd, J=12,93, 2,52 Hz) 7,59 - 7,63 (1H, m) 7,54 (1H, ddd, J=8,91, 2,60, 1,42 Hz) 7,33 (1H, t, J=8,83 Hz) 7,18-7,27 (2H, m) 6,98 (1H, t, J=74,70 Hz) 6,64 (2H, s) 3,28 (2H, q, J=7,36 Hz) 1,35 (3H, t, J=7,90 Hz); MS m/z 433,3 [M+H] ⁺
125	2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,69 - 8,75 (1H, m) 7,97 - 8,04 (1H, m) 7,76-7,83 (2H, m) 7,55 - 7,61 (2H, m) 7,30 - 7,37 (1H, m) 6,59 - 6,69 (2H, m) 2,68 (3H, s); MS m/z 439,2 [M+H] ⁺
126	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,72-8,76 (1H, m) 8,12-8,18 (1H, m) 7,74 - 7,80 (1H, m) 7,45 - 7,55 (2H, m) 7,34 - 7,40 (1H, m) 6,90 - 7,05 (1H, m) 6,69 - 6,78 (2H, m) 2,82 (3H, s); MS m/z 455,2 [M+H] ⁺
127	2-(4,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,85 - 8,90 (1H, m) 7,93 - 7,99 (2H, m) 7,77 - 7,82 (1H, m) 7,72 (2H, s) 6,90 - 6,97 (1H, m) 6,73 - 6,84 (2H, m) 2,83 (3H, s); MS m/z 439,2 [M+H] ⁺
128	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(4,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,71 - 8,79 (1H, m) 7,74 - 7,82 (2H, m) 7,48-7,55 (1H, m) 7,33 - 7,40 (1H, m) 6,83 - 7,15 (3H, m) 6,70 - 6,79 (2H, m) 2,82 (3H, s); MS m/z 455,2 [M+H] ⁺
129	2-(2-etyl-4,6-đifloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,89 (1H, s) 7,95 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,66-7,77 (3H, m) 6,90 - 6,98 (1H, m) 6,79 (2H, br. s.) 3,30 (2H, q, J=7,57 Hz) 1,34 (3H, t, J=7,41 Hz); MS m/z 453,2 [M+H] ⁺
130	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-4,6-đifloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,75 (1H, s) 7,72 - 7,81 (2H, m) 7,51 (1H, ddd, J=8,91, 2,60, 1,42 Hz) 7,35 (1H, t, J=8,83 Hz) 6,81 - 7,14 (2H, m) 6,74 (2H, br. s.) 3,28 (2H, q, J=7,25 Hz) 1,34 (3H, t, J=7,41 Hz); MS m/z 469,2 [M+H] ⁺
131	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(4,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,59 (1H, s) 7,79 (1H, ddd, J=9,85, 2,44, 0,95 Hz) 7,69 - 7,74 (2H, m) 7,20 - 7,24 (2H, m) 6,81 - 7,13 (2H, m) 6,65 (2H, br. s.) 2,78 (3H, s); MS m/z 437,2 [M+H] ⁺
132	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-4,6-đifloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,59 (1H, s) 7,75 (1H, ddd, J=9,77, 2,21, 0,95 Hz) 7,68-7,72 (2H, m) 7,18-7,25 (2H, m) 6,81 - 7,13 (2H, m) 6,65 (2 H, s) 3,25 (2H, q, J=7,57 Hz) 1,28-1,33 (3H, m); MS m/z 451,2 [M+H] ⁺
133	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,57 (1H, br. s.) 8,15 (1H, dd, J=11,82, 7,72 Hz) 7,68-7,74 (2H, m) 7,46 (1H, dd, J=10,72, 7,57 Hz) 7,21 - 7,26 (2H, m) 7,05 (2H, t, J=76,30 Hz) 6,65 (2H, s) 2,78 (3H, s); MS m/z 437,3 [M+H] ⁺
134	5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,87 (1H, br. s.) 7,99 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,92 (1H, d, J=8,20 Hz) 7,69 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,19 (1H, td, J=8,20, 5,04 Hz) 7,01 (1H, dd, J=10,72, 7,25 Hz) 6,74 (2H, br. s.) 2,83 (3H, s); MS m/z 421,2 [M+H] ⁺
135	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,57 (1H, s) 7,92 (1H, d, J=9,14 Hz) 7,72 - 7,78 (2H, m) 6,80 - 7,24 (5H, m) 6,59 (2H, br. s.) 2,79 (3H, s); MS m/z 418,2 [M+H] ⁺
136	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,74 (1H, s) 7,93 (1H, d, J=7,57 Hz) 7,85 (1H, dd, J=12,93, 2,52 Hz) 7,51 - 7,57 (1H, m) 7,34 (1H, t, J=8,99 Hz) 6,82 - 7,23 (3H, m) 6,69 (2H, s) 2,86 (3H, s); MS m/z 437,2 [M+H] ⁺
137	5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,88 (1H, br. s.) 8,47 (1H, dd, J=8,04, 1,73 Hz) 8,40 - 8,44 (1H, m) 7,92-8,00 (2H, m) 7,72 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,18-7,23 (1H, m) 6,70 - 6,80 (2H, m) 2,90 (3H, s); MS m/z 404,2 [M+H] ⁺
138	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,58 (1H, s) 8,46 (1H, dd, J=8,20, 1,58 Hz) 8,40 (1H, dd, J=4,73, 1,58 Hz) 7,70 - 7,76 (2H, m) 7,21 - 7,25 (2H, m) 7,15 - 7,19 (1H, m) 6,99 (2H, s) 6,56 - 6,66 (2H, m) 2,86 (3H, s); MS m/z 402,2 [M+H] ⁺
139	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,75 (1H, br. s.) 8,45 - 8,50 (1H, m) 8,42 (1H, dd, J=4,73, 1,58 Hz) 7,80 (1H, dd, J=12,61, 2,52 Hz) 7,53 (1H, dt, J=9,06, 1,93 Hz) 7,37 (1H, t, J=8,83 Hz) 7,20 (1H, dd, J=8,20, 4,73 Hz) 6,83 - 7,16 (2H, m) 6,72 (2H, br. s.) 2,89 (3H, s); MS m/z 420,2 [M+H] ⁺
140	2-(2-xyclopropyl-4-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,88 (1H, s) 8,05 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,81 (1H, dd, J=8,20, 0,63 Hz) 7,67 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,16 (1H, td, J=8,12, 4,89 Hz) 6,95 - 7,02 (1H, m) 6,74 (2H, s) 2,96 - 3,03 (1H, m) 1,24 - 1,29 (2H, m) 1,03-1,08 (2H, m); MS m/z 447,2 [M+H] ⁺
141	2-(2-xyclopropyl-4-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,59 (1H, s) 7,77 - 7,84 (3H, m) 7,16-7,20 (2H, m) 7,12 - 7,16 (1H, m) 6,81 - 7,11 (2H, m) 6,61 (2H, s) 3,01 (1H, tt, J=8,28, 4,97 Hz) 1,20 - 1,24 (2H, m) 1,03 (2H, dq, J=8,32, 3,43 Hz); MS m/z 445,2 [M+H] ⁺
142	2-(2-xyclopropyl-4-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,77 (1H, s) 7,99 (1H, dd, J=12,93, 2,52 Hz) 7,83 (1H, dd, J=8,20, 0,95 Hz) 7,57 (1H, ddd, J=9,06, 2,60, 1,58 Hz) 7,33 (1H, t, J=8,99 Hz) 7,18 (1H, td, J=8,12, 4,89 Hz) 6,83 - 7,13 (2H, m) 6,72 (2 H, s) 3,01 (1H, tt, J=8,28, 4,97 Hz) 1,23-1,30 (2H, m) 1,08 (2H, dq, J=8,32, 3,43 Hz); MS m/z 463,2 [M+H] ⁺
155	2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,62 (1H, s) 8,23 - 8,32 (2H, m) 7,72 - 7,78 (2H, m) 7,18-7,24 (2H, m) 6,98 (1H, t, J=75,30 Hz) 6,71 (2H, br. s.) 3,27 (1H, tt, J=8,28, 4,97 Hz) 1,25 (2H, dd, J=4,89, 3,00 Hz) 1,05 (2H, dd, J=8,20, 3,15 Hz); MS m/z 446,2 [M+H] ⁺
158	2-(5-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,82 (1H, d, J=1,58 Hz) 8,11 (1H, d, J=8,20 Hz) 7,92 - 7,99 (2H, m) 7,69 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,58 (1H, d, J=2,21 Hz) 7,19 (1H, dd, J=8,83, 2,21 Hz) 6,70 (2H, br. s.) 2,82 (3H, s); MS m/z 437,2 [M+H] ⁺
159	2-(5-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,42 (1H, s) 7,95 - 8,00 (1H, m) 7,55 - 7,62 (2H, m) 7,43 (1H, d, J=1,58 Hz) 7,01 - 7,10 (3H, m) 6,84 (1H, t, J=75,30 Hz) 6,44 (2H, br. s.) 2,64 (3H, s); MS m/z 435,2 [M+H] ⁺
160	2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,83 (1H, br. s.) 8,19 (1H, d, J=1,58 Hz) 7,94 (2H, d, J=8,20 Hz) 7,70 (3H, d, J=8,51 Hz) 7,55 (1H, d, J=8,51 Hz) 7,21 - 7,27 (1H, m) 6,72 (2H, br. s.) 2,82 (3H, s); MS m/z 437,2 [M+H] ⁺
161	2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,57 (1H, s) 8,17 - 8,22 (1H, m) 7,70 - 7,77 (2H, m) 7,55 (1H, d, J=8,20 Hz) 7,20 - 7,26 (3H, m) 6,97 (1H, t, J=74,70 Hz) 6,62 (2H, br. s.) 2,80 (3H, s); MS m/z 435,2 [M+H] ⁺
162	2-(2-etyl-5-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,85 (1H, br. s.) 8,08 (1H, dd, J=8,67, 5,20 Hz) 7,97 (2H, d, J=8,20 Hz) 7,64 - 7,73 (2H, m) 7,33 (1H, d, J=6,62 Hz) 6,98-7,04 (1H, m) 6,72 (2H, br. s.) 3,29 (2H, q, J=7,36 Hz) 1,34 (3H, t, J=8,20 Hz); MS m/z 435,3 [M+H] ⁺
163	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-5-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,56 (1H, s) 8,09 (1H, dd, J=9,46, 5,04 Hz) 7,69 - 7,75 (2H, m) 7,31 (1H, dd, J=9,30, 2,68 Hz) 7,18-7,24 (2H, m) 6,81 - 7,14 (2H, m) 6,57 (2H, br. s.) 3,22 - 3,29 (2H, m) 1,27 - 1,34 (3H, m); MS m/z 433,3 [M+H] ⁺
164	2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,85 (1H, s) 7,96 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,89 (1H, dd, J=10,09, 2,52 Hz) 7,70 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,59 (1H, dd, J=8,51, 5,04 Hz) 7,01 - 7,09 (1H, m) 6,75 (2H, br. s.) 3,29 (2H, q, J=7,46 Hz) 1,33 (3H, t, J=14,80 Hz); MS m/z 435,3 [M+H] ⁺
165	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,56 (1H, s) 7,90 (1H, dd, J=10,40, 2,52 Hz) 7,68-7,75 (2H, m) 7,56 (1H, dd, J=8,83, 5,04 Hz) 7,18-7,26 (2H, m) 6,81 - 7,12 (2H, m) 6,61 (2H, br. s.) 3,25 (2H, q, J=7,46 Hz) 1,26 - 1,34 (3H, m); MS m/z 433,3 [M+H] ⁺
172	5-metyl-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,19 (1H, s) 8,14 (1H, dt, J=8,20, 0,95 Hz) 7,87 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,64 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,55 - 7,60 (1H, m) 7,22 (1H, ddd, J=8,04, 7,09, 1,26 Hz) 7,15 (1H, ddd, J=8,28, 7,17, 1,26 Hz) 6,31 (2H, br. s.) 2,80 (3H, s) 2,22 (3H, s); MS m/z 399,2 [M+H] ⁺
183	5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[6-(triflorometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (Metanol-d ₄) δppm 8,92 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 9,8, 2,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,7, 5 Hz), 7,06 (1H, td, J = 9,2, 2,5 Hz), 2,82 (3H, s); MS m/z 422,3 [M+H] ⁺
184	5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,37 (br. s., 1H), 7,94 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,01 (ddd, J = 9,8, 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,52 (br. s., 2H), 2,78 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); MS m/z 367,2 [M+H] ⁺
185	N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,58 (br. s., 7H), 7,93 (dd, J = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 8,7, 5,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,03 (ddd, J = 9,8, 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,63 (br. s., 2H), 2,79 (s, 3H); MS m/z 387,2 [M+H] ⁺
189	5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-metoxypheyl)pyrimidin-4,6-diamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,43 (br. s., 1H), 7,97 (dd, J = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,03 (ddd, J = 9,5, 8,7, 2,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,75 (m, 1H), 6,57 (br. s., 2H), 3,77 (s, 3H), 2,81 (s, 3H); MS m/z 383,2 [M+H] ⁺
190	N-(3-clorophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,63 (br. s., 1H), 7,96 (dd, J = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 8,3, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 8,2, 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 9,5, 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (br. s., 2H), 2,82 (s, 3H); MS m/z 387,2 [M+H] ⁺
191	5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,21 (br. s., 1H), 8,49 (dd, J = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 8,32-8,42 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 8,7, 5,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 9,1, 0,9 Hz, 2H), 7,59 (ddd, J = 9,5, 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,21 (br. s., 2H), 3,34 (s, 3H); MS m/z 437,2 [M+H] ⁺
192	4-{[6-amino-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitril ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,79 (br. s., 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 9,5, 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,65 (br. s., 2H), 2,67 (s, 3H); MS m/z 378,2 [M+H] ⁺
193	metyl 4-{[6-amino-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzoat ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,82 (br. s., 1H), 7,99 - 8,04 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 9,5, 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (br. s., 2H), 3,88 (s, 3H), 2,83 (s, 3H); MS m/z 411,2 [M+H] ⁺
194	5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,36 (1H, br. s.) 8,19 (1H, d, J=8,51 Hz) 7,64 (1H, s) 7,57 (1H, d, J=7,57 Hz) 7,46 (1H, dd, J=8,20, 2,21 Hz) 7,16-7,26 (3H, m) 6,94 (1H, d, J=7,57 Hz) 6,49 (2H, br. s.) 2,81 (3H, s) 2,33 (3H, s); MS m/z 439,2 [M+H] ⁺
195	5-floro-N-(3-metoxypheyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,42 (1H, br. s.) 8,13 - 8,18 (1H, m) 7,58 (1H, d, J=7,25 Hz) 7,40 (1H, t, J=2,21 Hz) 7,16-7,32 (4H, m) 6,67 - 6,71 (1H, m) 6,52 (2H, br. s.) 3,75 (3H, s) 2,82 (3H, s); MS m/z 365,2 [M+H] ⁺
199	5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,35 (1H, br. s.) 8,13 (1H, d, J=8,20 Hz) 7,54 - 7,61 (3H, m) 7,12 - 7,24 (4H, m) 6,45 (2H, br. s.) 2,78 (3H, s) 2,33 (3H, s); MS m/z 349,2 [M+H] ⁺
200	5-floro-N-(4-metoxypheyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,28 (1H, br. s.) 8,12 (1H, d, J=8,20 Hz) 7,52 - 7,60 (3H, m) 7,12 - 7,24 (2H, m) 6,93 - 6,98 (2H, m) 6,41 (2H, br. s.) 3,82 (3H, s) 2,76 (3H, s); MS m/z 365,2 [M+H] ⁺
201	N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,57 (1H, br. s.) 8,07 - 8,14 (1H, m) 7,73 - 7,80 (2H, m) 7,58 (1H, d, J=6,94 Hz) 7,35 - 7,42 (2H, m) 7,15 - 7,26 (2H, m) 6,56 (2H, br. s.) 2,79 (3H, s); MS m/z 369,2 [M+H] ⁺
202	4-{[6-amino-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitril ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,92 (1H, br. s.) 8,08 - 8,13 (1H, m) 7,97 - 8,03 (2H, m) 7,71 - 7,77 (2H, m) 7,56-7,62 (1H, m) 7,24 (2H, quind, J=7,33, 7,33, 7,33, 7,33, 1,58 Hz) 6,73 (2H, br. s.) 2,80 - 2,83 (3H, m); MS m/z 360,2 [M+H] ⁺
203	N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,33 (1H, br. s.) 8,15 (1H, d, J=6,62 Hz) 7,56 (1H, d, J=7,25 Hz) 7,28 (1H, d, J=2,21 Hz) 7,16-7,25 (2H, m) 7,09 (1H, dd, J=8,51, 2,21 Hz) 6,85 (1H, d, J=8,51 Hz) 6,45 (2H, br. s.) 6,02 (2H, s) 2,79 (3H, s); MS m/z 379,2 [M+H] ⁺
204	5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,63 (1H, br. s.) 8,11 (1H, d, J=7,57 Hz) 7,80 - 7,89 (2H, m) 7,57 (1H, d, J=7,88 Hz) 7,31 - 7,38 (2H, m) 7,15 - 7,26 (2H, m) 6,58 (2H, br. s.) 2,79 (3H, s); MS m/z 419,1 [M+H] ⁺
213	2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,40 (1H, br. s.) 8,15 (1H, dd, J=11,98, 7,88 Hz) 7,49 - 7,55 (2H, m) 7,44 (1H, dd, J=10,72, 7,57 Hz) 7,21 (2H, d, J=8,20 Hz) 6,55 (2H, br. s.) 2,79 (3H, s) 2,35 (3H, s); MS m/z 385,2 [M+H] ⁺

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
214	2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxypheyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,30 (1H, br. s.) 8,12 (1H, dd, J=11,98, 7,88 Hz) 7,46-7,51 (2H, m) 7,41 (1H, dd, J=10,72, 7,57 Hz) 6,93 - 6,98 (2H, m) 6,48 (2H, br. s.) 3,81 (3H, s) 2,75 (3H, s); MS m/z 401,3 [M+H] ⁺
215	N-(4-clorophenyl)-2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,61 (1H, br. s.) 8,15 (1H, dd, J=11,82, 7,72 Hz) 7,68-7,73 (2H, m) 7,38-7,50 (3 H, m) 6,66 (2H, br. s.) 2,80 (3H, s); MS m/z 405,2 [M+H] ⁺
216	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,53 (1H, s) 8,13 - 8,17 (1H, m) 7,73 - 7,79 (2H, m) 7,64 - 7,69 (1H, m) 7,19 - 7,30 (4H, m) 6,82 - 7,13 (1H, m) 6,54 (2H, br. s.) 5,02 (2H, s) 3,28 (3H, s); MS m/z 431,3 [M+H] ⁺
217	5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,36 (1H, br. s.) 8,18 (1H, dd, J=6,78, 1,73 Hz) 7,66 (1H, dd, J=6,62, 1,89 Hz) 7,54 - 7,60 (2H, m) 7,17 - 7,30 (4H, m) 6,46 (2H, br. s.) 4,99 - 5,04 (2H, m) 3,28 (3H, s) 2,34 (3H, s); MS m/z 379,3 [M+H] ⁺
218	5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-metoxypheyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,31 (1H, br. s.) 8,14 - 8,19 (1H, m) 7,65 (1H, dd, J=6,78, 1,73 Hz) 7,53 - 7,59 (2H, m) 7,25 (2H, quind, J=7,41, 7,41, 7,41, 7,41, 1,58 Hz) 6,93 - 6,99 (2H, m) 6,43 (2H, br. s.) 4,97 - 5,02 (2H, m) 3,82 (3H, s); MS m/z 395,3 [M+H] ⁺
219	N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,58 (1H, br. s.) 8,12-8,17 (1H, m) 7,73 - 7,79 (2H, m) 7,65 - 7,70 (1H, m) 7,37 - 7,41 (2H, m) 7,24 - 7,32 (2H, m) 6,58 (2H, br. s.) 5,03 (2H, s) 3,29 (3H, s); MS m/z 399,2 [M+H] ⁺
220	5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,83 (1H, br. s.) 8,11 - 8,18 (1H, m) 7,96 - 8,03 (2H, m) 7,66-7,73 (3H, m) 7,25 - 7,33 (2H, m) 6,68 (2H, br. s.) 5,05 (2H, s) 3,29 (3H, s); MS m/z 433,2 [M+H] ⁺
222	1-(4-amino-5-floro-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-6-cacbonitril

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,91 (1H, s) 8,63 (1H, d, J=1,58 Hz) 7,92 - 7,99 (2H, m) 7,74 (3H, t, J=8,51 Hz) 7,61 (1H, dd, J=8,20, 1,58 Hz) 6,84 (2H, br. s.) 2,90 (3H, s); MS m/z 428,3 [M+H] ⁺
223	1-(4-amino-6-{[4-(điflorometoxy)phenyl]amino}-5-floropyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-6-cacbonitril ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,58 - 8,63 (2H, m) 7,68-7,75 (3H, m) 7,57 - 7,62 (1H, m) 7,22 - 7,27 (2H, m) 6,84 - 7,16 (1H, m) 6,68 (2H, br. s.) 2,87 (3H, s); MS m/z 426,3 [M+H] ⁺
224	1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-6-cacbonitril ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,61 (1H, s) 8,42 (1H, br. s.) 7,71 (1H, d, J=8,20 Hz) 7,49 - 7,60 (3H, m) 7,24 (2H, d, J=7,88 Hz) 6,58 (2H, br. s.) 2,87 (3H, s) 2,36 (3H, s); MS m/z 374,3 [M+H] ⁺
225	1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metoxiphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-6-cacbonitril ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,62 (1H, s) 8,37 (1H, s) 7,71 (1H, d, J=8,20 Hz) 7,49 - 7,60 (3H, m) 6,98-7,03 (2H, m) 6,57 (2H, br. s.) 3,84 (3H, s) 2,84 (3H, s); MS m/z 390,3 [M+H] ⁺
226	1-(4-amino-6-{[4-(điflorometoxy)phenyl]amino}-5-floropyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-5-cacbonitril ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,60 (1H, s) 8,28 (1H, dd, J=8,51, 0,63 Hz) 8,00 (1H, dd, J=1,58, 0,63 Hz) 7,70 - 7,77 (2H, m) 7,55 (1H, dd, J=8,51, 1,58 Hz) 7,19 - 7,25 (2H, m) 6,98 (1H, t, J=75,00 Hz) 6,63 (2H, br. s.) 2,83 (3H, s); MS m/z 426,3 [M+H] ⁺
227	1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-5-cacbonitril ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,42 (1H, br. s.) 8,31 (1H, s) 7,99 (1H, s) 7,50 - 7,57 (3H, m) 7,20 (2H, d, J=8,20 Hz) 6,55 (2H, br. s.) 2,83 (3H, s) 2,34 (3H, s); MS m/z 374,3 [M+H] ⁺
228	1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metoxiphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-5-cacbonitril ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,33 - 8,39 (1H, m) 8,29 (1H, d, J=8,51 Hz) 7,98 (1H, s) 7,49 - 7,56 (3H, m) 6,95 - 7,00 (2H, m) 6,51 (2H, br. s.) 3,83 (3H, s) 2,81 (3H, s); MS m/z 390,4 [M+H] ⁺
229	1-(4-amino-5-floro-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-5-cacbonitril ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,90 (1H, s) 8,28 (1H, d, J=8,51 Hz) 8,02 (1H, s) 7,97 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,71 (2H, d, J=8,20 Hz) 7,58 (1H, dd, J=8,51, 1,58 Hz) 6,78 (2H, br. s.) 2,87 (3H, s); MS m/z 428,3 [M+H] ⁺
230	1-{4-amino-6-[(4-clorophenyl)amino]-5-floropyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-5-cacbonitril

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,64 (1H, br. s.) 8,28 (1H, dd, J=8,51, 0,63 Hz) 8,01 (1H, d, J=1,58 Hz) 7,70 - 7,76 (2H, m) 7,57 (1H, dd, J=8,51, 1,58 Hz) 7,36-7,43 (2H, m) 6,67 (2H, br. s.) 2,84 (3H, s); MS m/z 394,2 [M+H] ⁺
231	N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,02 (1H, d, J=2,84 Hz) 8,62 (1H, br. s.) 8,19 (1H, dd, J=8,83, 2,52 Hz) 7,71 - 7,77 (3H, m) 6,94 (1H, t, J=75,00 Hz) 6,68 (2H, s) 2,88 (3H, s); MS m/z 446,2 [M+H] ⁺
232	5-floro-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,03 (1H, d, J=2,84 Hz) 8,45 (1H, br. s.) 8,18 (1H, dd, J=8,83, 2,21 Hz) 7,74 (1H, d, J=8,83 Hz) 7,53 - 7,59 (2H, m) 7,18 (2H, d, J=7,88 Hz) 6,61 (2H, br. s.) 2,87 (3H, s) 2,32 (3H, s); MS m/z 394,2 [M+H] ⁺
233	5-floro-N-(4-metoxyphe-nyl)-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,03 (1H, d, J=1,89 Hz) 8,38 (1H, br. s.) 8,17 (1H, dd, J=8,83, 2,21 Hz) 7,73 (1H, d, J=8,83 Hz) 7,52 - 7,60 (2H, m) 6,92 - 6,99 (2H, m) 6,57 (2H, br. s.) 3,80 (3H, s) 2,54 (3H, s); MS m/z 410,2 [M+H] ⁺
236	5-floro-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,04 (1H, d, J=2,52 Hz) 8,90 (1H, br. s.) 8,21 (1H, dt, J=8,83, 1,42 Hz) 7,99 (2H, dd, J=8,35, 3,31 Hz) 7,77 (1H, d, J=8,83 Hz) 7,70 (2H, d, J=8,51 Hz) 6,83 (2H, br. s.) 2,92 (3H, s); MS m/z 448,2 [M+H] ⁺
237	N-(4-clorophenyl)-2-(4,6-di-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,62 (1H, br. s.) 7,79 (1H, dd, J=10,25, 2,05 Hz) 7,69 - 7,74 (2H, m) 7,37 - 7,44 (2H, m) 6,92 (1H, td, J=10,25, 2,21 Hz) 6,67 (2H, br. s.) 2,79 - 2,80 (3H, m); MS m/z 405,2 [M+H] ⁺
238	2-(4,6-di-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,69 (1H, s) 7,75 - 7,85 (3H, m) 7,36 (2H, d, J=8,20 Hz) 6,92 (1H, td, J=10,25, 2,52 Hz) 6,69 (2H, br. s.) 2,79 (3H, s); MS m/z 456,1 [M+H] ⁺
240	N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(4,6-di-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,37 (1H, br. s.) 7,80 (1H, dd, J=9,46, 1,89 Hz) 7,20 (1H, d, J=2,21 Hz) 7,05 (1H, dd, J=8,35, 2,05 Hz) 6,84 - 6,92 (2H, m) 6,55 (2H, br. s.) 6,02 (2H, s) 2,79 (3H, s); MS m/z 416,2 [M+H] ⁺

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
241	2-(4,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,41 (1H, br. s.) 7,80 (1H, dd, J=9,93, 2,36 Hz) 7,50 - 7,56 (2H, m) 7,20 (2H, d, J=8,20 Hz) 6,90 (1H, td, J=10,25, 2,52 Hz) 6,56 (2H, br. s.) 2,79 (3H, s) 2,34 (3H, s); MS m/z 386,2 [M+H] ⁺
242	2-(4,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxypheyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,34 (1H, br. s.) 7,76-7,83 (1H, m) 7,47 - 7,55 (2H, m) 6,94 - 7,00 (2H, m) 6,89 (1H, td, J=10,25, 2,21 Hz) 6,52 (2H, br. s.) 3,82 (3H, s) 2,76 (3H, s); MS m/z 402,2 [M+H] ⁺
243	2-(5,7-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,86 (1H, br. s.) 8,15 (1H, dd, J=11,66, 7,88 Hz) 7,91 - 7,98 (2H, m) 7,72 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,48 (1H, dd, J=10,72, 7,57 Hz) 6,78 (2H, br. s.) 2,83 (3H, s); MS m/z 439,3 [M+H] ⁺
244	5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,82 (1H, br. s.) 8,00 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,65 - 7,73 (3H, m) 7,45 (1H, d, J=8,51 Hz) 6,83 - 6,89 (1H, m) 6,67 (2H, br. s.) 3,64 - 3,69 (3H, m) 2,78 (3H, s); MS m/z 434,2 [M+H] ⁺
245	N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,57 (1H, br. s.) 7,74 - 7,79 (2H, m) 7,68 (1H, d, J=2,52 Hz) 7,44 (1H, d, J=8,51 Hz) 7,35 - 7,41 (2H, m) 6,85 (1H, dd, J=8,83, 2,52 Hz) 6,57 (2H, br. s.) 3,69 (3H, s) 2,75 (3H, s); MS m/z 399,2 [M+H] ⁺
246	5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxo)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,64 (1H, s) 7,84 - 7,89 (2H, m) 7,69 (1H, d, J=2,21 Hz) 7,44 (1H, d, J=8,83 Hz) 7,34 (2H, d, J=8,20 Hz) 6,85 (1H, dd, J=8,51, 2,52 Hz) 6,58 (2H, br. s.) 3,68 (3H, s) 2,75 (3H, s); MS m/z 449,2 [M+H] ⁺
247	N-[4-(điflorometoxo)phenyl]-5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,52 (1H, s) 7,74 - 7,79 (2H, m) 7,69 (1H, d, J=2,52 Hz) 7,43 (1H, d, J=8,51 Hz) 7,17 - 7,23 (2H, m) 6,81 - 7,12 (2H, m) 6,53 (2H, br. s.) 3,69 (3H, s) 2,74 (3H, s); MS m/z 432,2 [M+H] ⁺
248	5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,34 (1H, br, s) 7,70 (1H, d, J=2,52 Hz) 7,56-7,60 (2H, m) 7,42 (1H, d, J=8,83 Hz) 7,17 (2H, d, J=8,20 Hz) 6,83 (1H, dd, J=8,83, 2,52 Hz) 6,45 (2H, br. s.) 3,65 (3H, s) 2,75 (3H, s) 2,33 (3H, s); MS m/z 380,2 [M+H] ⁺
249	5-floro-2-(6-metoxi-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,27 (1H, br. s.) 7,70 (1H, d, J=2,52 Hz) 7,54 - 7,60 (2H, m) 7,38-7,43 (1H, m) 6,92 - 6,97 (2H, m) 6,82 (1H, dd, J=8,51, 2,52 Hz) 6,41 (2H, br. s.) 3,82 (3H, s) 3,67 (3H, s) 2,72 (3H, s); MS m/z 396,2 [M+H] ⁺
250	N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-floro-2-(6-metoxi-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,32 (1H, br. s.) 7,71 (1H, d, J=2,52 Hz) 7,42 (1H, d, J=8,51 Hz) 7,30 - 7,33 (1H, m) 7,09 (1H, dd, J=8,35, 2,05 Hz) 6,81 - 6,87 (2H, m) 6,44 (2H, br. s.) 6,01 (2H, s) 3,72 (3H, s) 2,74 (3H, s); MS m/z 409,2 [M+H] ⁺
254	5-floro-2-(2-metyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,45 - 8,49 (1H, m) 8,44 (1H, d, J=1,89 Hz) 8,31 (1H, d, J=9,14 Hz) 8,11 (1H, dd, J=8,98, 2,36 Hz) 7,54 - 7,57 (2H, m) 7,21 (2H, d, J=8,20 Hz) 6,59 (2H, br. s.) 2,85 (3H, s) 2,34 (3H, s); MS m/z 394,2 [M+H] ⁺
255	5-floro-N-(4-metoxiphenyl)-2-(2-metyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,43 (1H, d, J=1,89 Hz) 8,40 (1H, br. s.) 8,30 (1H, d, J=9,14 Hz) 8,10 (1H, dd, J=8,99, 2,36 Hz) 7,52 - 7,57 (2H, m) 6,96-7,01 (2H, m) 6,55 (2H, br. s.) 3,83 (3H, s) 2,83 (3H, s); MS m/z 410,2 [M+H] ⁺
256	2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,25 (1H, s) 7,53 - 7,59 (2H, m) 7,42 (1H, d, J=1,58 Hz) 7,24 (1H, d, J=8,83 Hz) 6,93 - 6,99 (2H, m) 6,61 (1H, dd, J=8,20, 2,21 Hz) 6,33 (2H, s) 4,30 (2H, br. s.) 3,81 (3H, s) 2,67 (3H, s); MS m/z 380,3 [M+H] ⁺
257	2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(điflorometoxi)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,48 (1H, br. s.) 7,75 - 7,82 (2H, m) 7,42 (1H, d, J=2,21 Hz) 7,25 (1H, d, J=8,20 Hz) 7,17 - 7,22 (2H, m) 6,96 (1H, t, J=75,00 Hz) 6,64 (1H, dd, J=8,51, 2,21 Hz) 6,44 (2H, br. s.) 4,36 (2H, s) 2,68 (3H, s); MS m/z 416,2 [M+H] ⁺
258	2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-di-amin

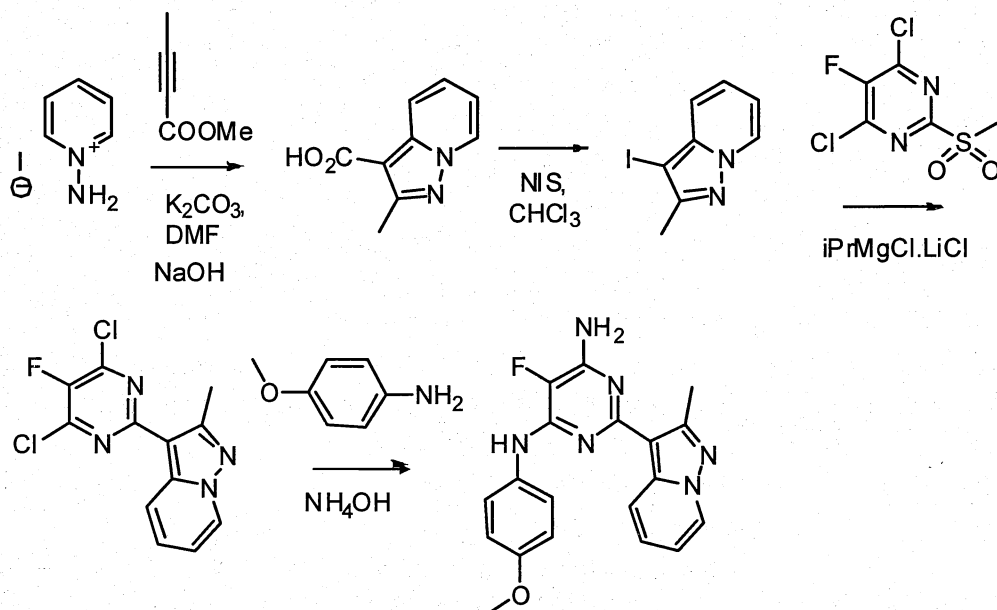
Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,15 (1H, br. s.) 7,39 - 7,46 (2H, m) 7,28 (1H, d, J=2,21 Hz) 7,09 (1H, d, J=8,20 Hz) 7,04 (2H, d, J=8,20 Hz) 6,47 (1H, dd, J=8,51, 2,21 Hz) 6,22 (2H, br. s.) 4,16 (2H, s) 2,54 (3H, s) 2,18 (3H, s); MS m/z 364,3 [M+H] ⁺
259	N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,60 (1H, br. s.) 8,13 (1H, dd, J=9,46, 5,04 Hz) 7,71 - 7,78 (2H, m) 7,36-7,43 (2H, m) 7,29 (1H, dd, J=9,30, 2,36 Hz) 6,99 (1H, td, J=9,30, 2,52 Hz) 6,60 (2H, br. s.) 2,80 (3H, s); MS m/z 387,2 [M+H] ⁺
260	N-(4-cloro-3-florophenyl)-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,76 (1H, br. s.) 8,13 (1H, dd, J=8,83, 5,04 Hz) 7,86 (1H, dd, J=11,98, 2,52 Hz) 7,54 - 7,59 (1H, m) 7,45 - 7,51 (1H, m) 7,30 (1H, dd, J=9,30, 2,36 Hz) 7,02 (1H, td, J=9,22, 2,68 Hz) 6,69 (2H, br. s.) 2,84 (3H, s); MS m/z 405,2 [M+H] ⁺
261	N-(4-cloro-3-florophenyl)-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,74 (1H, br. s.) 8,11 (1H, dd, J=7,57, 1,89 Hz) 7,90 (1H, dd, J=11,98, 2,52 Hz) 7,58 (2H, td, J=7,88, 2,21 Hz) 7,47 (1H, t, J=8,67 Hz) 7,18-7,28 (2H, m) 6,65 (2H, br. s.) 2,82 (3H, s); MS m/z 387,2 [M+H] ⁺
262	N-(4-cloro-3-florophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,77 (1H, br. s.) 7,93 (1H, dd, J=10,09, 2,21 Hz) 7,83 (1H, dd, J=11,82, 2,36 Hz) 7,53 - 7,59 (2H, m) 7,46-7,51 (1H, m) 7,05 (1H, td, J=9,14, 2,52 Hz) 6,72 (2H, br. s.) 2,82 (3H, s); MS m/z 405,2 [M+H] ⁺
270	2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,36 (1H, br. s.) 8,07 - 8,11 (1H, m) 7,54 - 7,62 (3H, m) 7,15 - 7,24 (4H, m) 6,46 (2H, br. s.) 3,26 (2H, q, J=7,46 Hz) 2,33 (3H, s) 1,30 - 1,33 (3H, m); MS m/z 363,3 [M+H] ⁺
271	2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxypheyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,15 (1H, br. s.) 7,93 - 7,97 (1H, m) 7,39 - 7,46 (3H, m) 6,99 - 7,10 (2H, m) 6,78 - 6,83 (2H, m) 6,28 (2H, s) 3,68 (3H, s) 3,10 (2H, q, J=7,36 Hz) 1,14 - 1,17 (3H, m); MS m/z 379,3 [M+H] ⁺
272	2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,67 (1H, s) 8,04 - 8,10 (1H, m) 7,80 - 7,87 (2H, m) 7,58-7,64 (1H, m) 7,33 (2H, d, J=8,20 Hz) 7,14 - 7,26 (2H, m) 6,60 (2H, s) 3,26 (2H, q, J=7,36 Hz) 1,31 - 1,34 (3H, m); MS m/z 433,2 [M+H] ⁺
273	N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,32 (1H, br. s.) 8,08 - 8,13 (1H, m) 7,58 (1H, d, J=7,57 Hz) 7,28 (1H, d, J=1,89 Hz) 7,15 - 7,24 (2H, m) 7,07 (1H, dd, J=8,67, 2,05 Hz) 6,85 (1H, d, J=8,51 Hz) 6,40 - 6,48 (2H, m) 6,01 (2H, s) 3,25 (2H, q, J=7,57 Hz) 1,30 - 1,33 (3H, m); MS m/z 393,2 [M+H] ⁺
274	N-(4-clorophenyl)-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,57 (1H, br. s.) 8,03 - 8,09 (1H, m) 7,72 - 7,79 (2H, m) 7,60 (1H, d, J=7,57 Hz) 7,34 - 7,40 (2H, m) 7,16-7,26 (2H, m) 6,56 (2H, br. s.) 3,26 (2H, q, J=7,57 Hz) 1,33 (3H, t, J=7,57 Hz); MS m/z 383,4 [M+H] ⁺
275	N-(4-cloro-3-florophenyl)-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,75 (1H, br. s.) 8,06 (1H, d, J=6,94 Hz) 7,90 (1H, dd, J=11,98, 2,52 Hz) 7,62 (1H, dd, J=6,94, 1,58 Hz) 7,54 - 7,58 (1H, m) 7,42 - 7,49 (1H, m) 7,18-7,29 (2H, m) 6,65 (2H, br. s.) 3,29 (2H, q, J=7,36 Hz) 1,36 (3H, t, J=7,41 Hz); MS m/z 401,4 [M+H] ⁺
276	2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,36 (1H, br. s.) 8,02-8,06 (1H, m) 7,61 - 7,67 (2H, m) 7,46-7,53 (1H, m) 7,12 - 7,23 (4H, m) 6,47 (2H, br. s.) 3,01 - 3,10 (1H, m) 2,32 (3H, s) 1,16 - 1,21 (2H, m) 0,98 (2H, dq, J=8,47, 3,38 Hz); MS m/z 375,4 [M+H] ⁺
277	2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxyphe-nyl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,29 (1H, br. s.) 8,04 (1H, d, J=8,83 Hz) 7,58-7,65 (2H, m) 7,46-7,51 (1H, m) 7,10 - 7,21 (2H, m) 6,89 - 6,96 (2H, m) 6,43 (2H, br. s.) 3,81 (3H, s) 3,02 - 3,10 (1H, m) 1,13-1,18 (2H, m) 0,96 (2H, dq, J=8,35, 3,42 Hz); MS m/z 391,3 [M+H] ⁺
278	2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,65 (1H, s) 7,98 - 8,03 (1H, m) 7,87 - 7,93 (2H, m) 7,49 - 7,54 (1H, m) 7,31 (2H, d, J=8,20 Hz) 7,12 - 7,24 (2H, m) 6,60 (2H, br. s.) 2,98 - 3,05 (1H, m) 1,17 - 1,23 (2H, m) 0,95 - 1,02 (2H, m); MS m/z 445,3 [M+H] ⁺
279	N-(4-clorophenyl)-2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-di-amin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,59 (1H, br. s.) 7,97 - 8,04 (1H, m) 7,80 - 7,86 (2H, m) 7,47 - 7,55 (1H, m) 7,32 - 7,38 (2H, m) 7,12 - 7,23 (2H, m) 6,58 (2H, br. s.) 2,96 - 3,05 (1H, m) 1,17 - 1,25 (2H, m) 0,97 - 1,04 (2H, m); MS m/z 395,3 [M+H] ⁺
280	N-(4-cloro-3-florophenyl)-2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,77 (1H, br. s.) 7,96 - 8,06 (2H, m) 7,60 (1H, dd, J=7,88, 2,52 Hz) 7,53 (1H, d, J=6,94 Hz) 7,45 (1H, t, J=8,67 Hz) 7,16-7,25 (2H, m) 6,68 (2H, br. s.) 2,96 - 3,03 (1H, m) 1,21 - 1,26 (2H, m) 1,02 - 1,07 (2H, m); MS m/z 413,3 [M+H] ⁺
281	5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,39 (1H, br. s.) 8,15 (1H, dd, J=8,51, 5,04 Hz) 7,53 - 7,58 (2H, m) 7,27 (1H, dd, J=9,62, 2,36 Hz) 7,19 (2H, d, J=8,20 Hz) 6,92 - 7,00 (1H, m) 6,51 (2H, br. s.) 2,79 (3H, s) 2,34 (3H, s); MS m/z 367,3 [M+H] ⁺
282	5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxyphe-nyl)pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,30 (1H, br. s.) 8,14 (1H, dd, J=9,30, 4,89 Hz) 7,51 - 7,58 (2H, m) 7,26 (1H, dd, J=9,46, 2,52 Hz) 6,91 - 7,00 (3H, m) 6,44 (2H, br. s.) 3,83 (3H, s) 2,76 (3H, s); MS m/z 383,3 [M+H] ⁺
283	5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,66 (1H, s) 8,12 (1H, dd, J=8,67, 4,89 Hz) 7,80 - 7,86 (2H, m) 7,35 (2H, d, J=8,20 Hz) 7,29 (1H, dd, J=8,83, 2,52 Hz) 6,97 (1H, td, J=9,30, 2,52 Hz) 6,62 (2H, s) 2,79 (3H, s); MS m/z 437,3 [M+H] ⁺
284	2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-di-amin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 7,86 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,53 (2H, d, J=8,51 Hz) 7,28 (1H, d, J=2,21 Hz) 7,13 (1H, d, J=8,51 Hz) 6,50 (1H, dd, J=8,51, 2,21 Hz) 6,42 (2H, br. s.) 4,26 (2H, s) 2,56 (3H, s) MS m/z 418,3 [M+H] ⁺

Ví dụ 11

5-fluoro-N-(4-metoxiphenyl)-2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin (Hợp chất 239)



Bước 1. Hỗn hợp gồm 1-aminopyridinium ioduua (9,59g, 43,2mmol) và methyl nhưng-2-ynoate (5,2mL, 51,83mmol) trong DMF (50mL) ở 0°C được bổ sung K₂CO₃ (11,94g, 86,4mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 ngày cho đến khi UPLC cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố trong hai lớp nước và EtOAc. Pha hữu cơ được cô, tiếp đó MeOH (50mL) và NaOH (6mL, 50% trong H₂O) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 1 giờ. MeOH được làm bốc hơi và hỗn hợp còn lại được axit hóa bằng 1N HCl tới độ pH khoảng 4. Chất liệu thô axit 2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylic được tách trên bộ lọc và được làm khô trong chân không, tiếp đó được hòa tan trong MeOH (50mL) và CHCl₃ (100mL) và N-iodosuccinimit (7,3g, 32,4mmol) được bổ sung trong một lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. MeOH được làm bốc hơi và phần còn lại được rửa ba lần bằng dung dịch nước NaHCO₃. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel để tạo ra 3-iodo-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin (4,2g, 38% trong 3 bước) là chất rắn màu trắng nhò.

^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,51 (dt, $J = 6,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,41 (dt, $J = 8,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 8,8, 6,8, 1,3$ Hz, 1H), 6,90 (td, $J = 6,8, 1,3$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H); MS m/z 298,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2. Dung dịch của 3-iodo-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin (340mg, 1,32mmol) trong THF khô (10mL) ở 0°C được bổ sung dung dịch phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua (iPrMgCl.LiCl) (1,5mL, 1,97mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút và 4,6-điclolo-5-floro-2-(metylsulfonyl)pyrimidin (484mg, 1,97mmol) trong THF khô (20mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và phản ứng được thôi bằng nước. Sản phẩm thô này được chiết bằng CH_2Cl_2 ba lần. Các phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, tiếp đó được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô, và nghiền trong CH_3CN (10mL). Chất kết tủa thu được được lọc và được làm khô tạo ra 3-(4,6-điclolo-5-floropyrimidin-2-yl)-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin (270mg, 68%) được tách là chất rắn màu nâu.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,79 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J = 8,8, 6,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,13 (td, $J = 6,9, 1,1$ Hz, 1H), 2,70 (s, 3H). MS m/z 298,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3. 3-(4,6-điclolo-5-floropyrimidin-2-yl)-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin (65mg, 0,21mmol) và 4-metoxyanilin (52mg, 0,42mmol) được trộn trong EtOH (1mL) và được gia nhiệt trong ống kín ở 100°C cho đến khi UPLC cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn (3 giờ). Sau khi các nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ, phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước (5mL) để kết tủa sản phẩm. Sản phẩm được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và sau đó được rửa bằng các hexan. Sản phẩm thô, không cần làm khô, được hòa tan trong iPrOAc (2mL), tiếp đó dung dịch nước amoniac bão hòa (150 μL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 100°C trong ống kín trong 24 giờ cho đến khi UPLC cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô được kết tủa bằng cách bổ sung nước (10mL), tiếp đó được lọc và được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất đề mục (26mg, 34% trong hai bước).

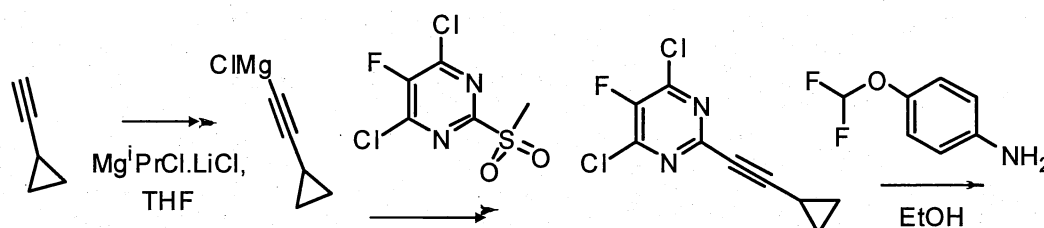
^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,54 (dt, $J = 8,9, 1,2$ Hz, 1H), 8,47 (dt, $J = 6,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,93 (br. s., 1H), 7,59 (dd, $J = 6,6, 2,2$ Hz, 2H), 7,21 (ddd, $J = 9,0, 6,8, 0,9$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 6,6, 2,2$ Hz, 2H), 6,87 (td, $J = 6,8, 1,3$ Hz, 1H), 5,96 (br. s., 2H), 2,84 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); MS m/z 383,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

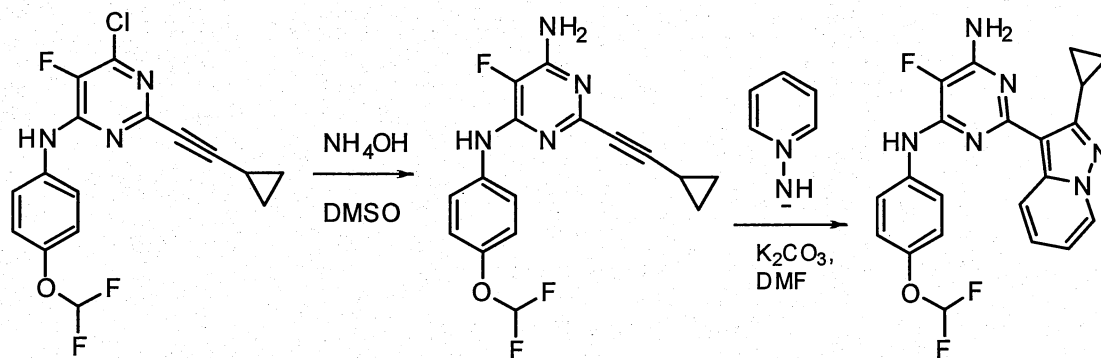
Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 11 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
173	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,55 (dt, $J = 8,9, 1,2$ Hz, 1H), 8,49 (dt, $J = 6,9, 1,0$ Hz, 1H), 8,20 (br. s., 1H), 7,76-7,81 (m, 2H), 7,20 - 7,27 (m, 3H), 6,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) 6,89 (td, $J = 6,9, 1,4$ Hz, 1H), 6,08 (br. s, 2H), 2,72 (s, 3H); MS m/z 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
177	5-floro-2-(2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,44 (dt, $J = 9,1, 1,1$ Hz, 1H), 8,37 (dt, $J = 6,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,39 (br. s., 1H), 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,13 (ddd, $J = 9,1, 6,7, 1,3$ Hz, 1H), 6,77 (td, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,09 (br. s., 2H), 2,62 (s, 3H); MS m/z 403,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
178	5-floro-2-[6-floro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,76 - 8,81 (m, 1H), 8,70 (br. s., 1H), 7,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,68 (dd, $J = 10,1, 4,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 6,52 (br. s., 2H); MS m/z 475,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 12

2-(2-xyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin (Hợp chất 180)





Bước 1. Dung dịch của xyclopropylaxetylen (777,0mg, 9,82mmol) trong THF (5mL) ở -78°C được bổ sung từng giọt dung dịch phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua (9,0mL, 1,3M trong THF). Hỗn hợp này được làm ấm tới 0°C và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này ở -78°C được bổ sung 4,6-điclolo-5-floro-2-(metylsulfonyl)pyrimidin (4,80g, 19,6mmol), tiếp đó hỗn hợp này được làm ấm tới 0°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được phân bố trong hai lớp etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách sắc ký trên cột silicagel (rửa giải bằng 1:9 etyl axetat-hexan) để cho 4,6-điclolo-2-(xyclopropyletynyl)-5-floropyrimidin (1,17g, 45%).

^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 1,53-1,67 (m, 1H), 0,98-1,10 (m, 2H), 0,83 - 0,94 (m, 2H); MS m/z 231,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2. Hỗn hợp gồm 4,6-điclolo-2-(xyclopropyletynyl)-5-floropyrimidin (241,0mg, 1,04mmol) và 4-điflorometoxy anilin (707,0mg, 4,45mmol) trong EtOH (2mL) được khuấy với sự hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp này được phân bố trong hai lớp etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách sắc ký trên cột silicagel (rửa giải bằng 1:20 và 1:10 etyl axetat-hexan) để cho 6-cloro-2-(xyclopropyletynyl)-N-(4-điflorometoxy)phenyl)-5-floropyrimidin-4-amin (258,0mg, 70%); MS m/z 354,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 356,2 (40).

Bước 3. 6-cloro-2-(xyclopropyletynyl)-N-(4(điflorometoxy)phenyl)-5-floropyrimidin-4-amin được bổ sung DMSO (2mL) và NH_4OH (27%, 0,1mL). Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được khuấy ở 100°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố trong hai lớp etyl axetat và nước. Pha hữu cơ

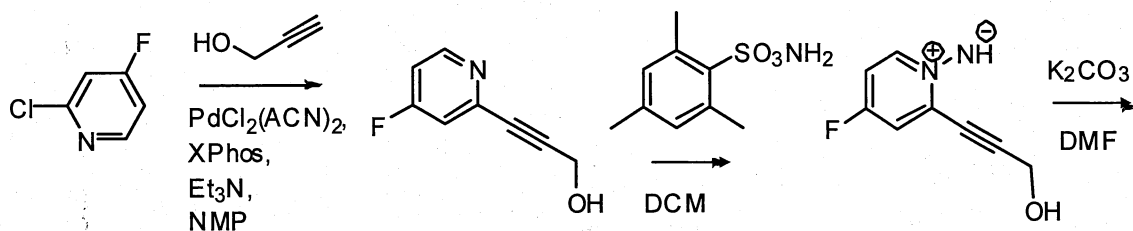
được rửa bằng nước (2 x 20mL) và nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách sắc ký trên cột silicagel (rửa giải bằng 1:4 etyl axetat-hexan) để cho 2-(2-xyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin (149,0mg, 64%). MS m/z 335,5 (80) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 336,2 (100).

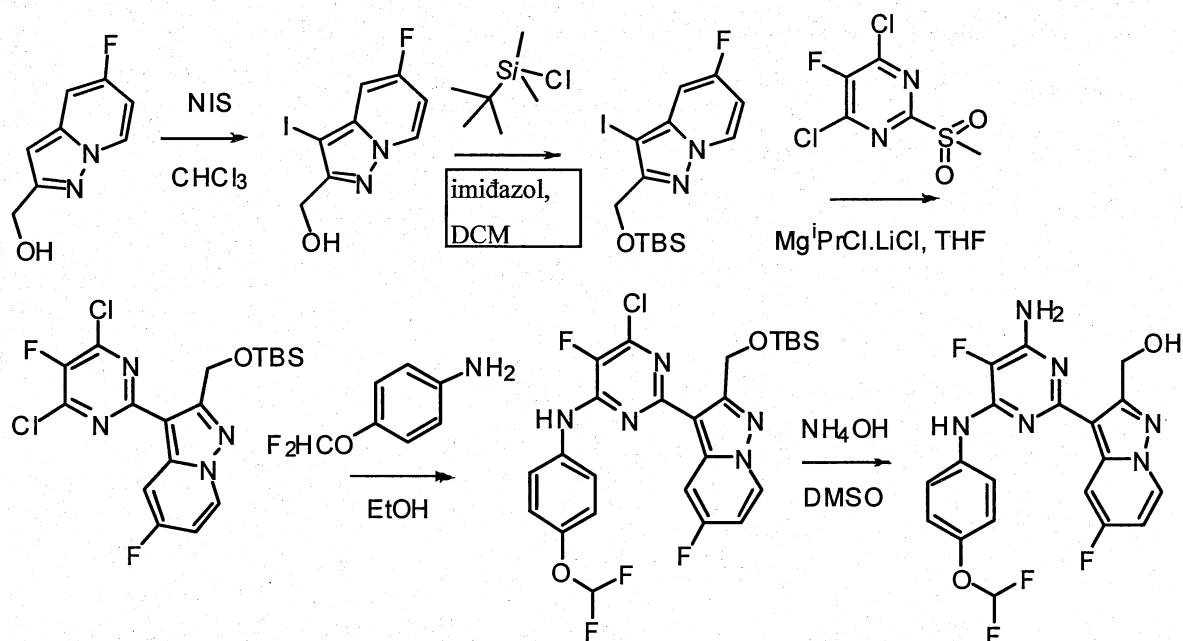
Bước 4. Hỗn hợp gồm 2-(2-xyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-điamin (100,0mg, 0,30mmol), pyridinium-1-ylazanit (74,0mg, 0,30mmol), K_2CO_3 (43,0mg, 0,31mmol) và DMF (2mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày, và sau đó ở 80°C trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố trong hai lớp etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách sắc ký trên cột silicagel (rửa giải bằng 1:1 điclorometan:hexan, tiếp đó 1:3 etyl axetat:điclorometan) để cho Hợp chất đề mục (32,0mg, hiệu suất: 28%): điểm nóng chảy $53-55^\circ\text{C}$.

^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,55 (d, $J = 8,83$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 6,94$ Hz, 1H). 8,20 (br. s., 1H), 7,63 - 7,91 (m, 2H), 7,21 (ddd, $J = 0,95, 6,78, 8,98$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 6,80 - 7,10 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 6,86 (dt, $J = 1,26, 6,78$ Hz, 1H), 6,10 (br. s., 2H), 3,44 (m, 1H), 0,53-1,13 (m, 4H); MS m/z 427,3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 428,3 (50).

Ví dụ 13

[3-(4-amino-6-{[4-(điflorometoxy)phenyl]amino}-5-floropyrimidin-2-yl)-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]metanol (Hợp chất 181)





Bước 1. Hỗn hợp gồm 2-cloro-4-floropyridin (2,19g, 16,65mmol), prop-2-yn-1-ol (1,86g, 33,29mmol), bis(axetonitril)điclopaladi(II) (215,6mg, 0,83mmol) và 2-điisopropylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (Xphos) (794,3mg, 0,17mmol) trong NMP (15mL) được loại khí bởi ba chu kỳ bơm chân không và sục N_2 , và sau đó triethylamin (4,7mL, 33,3mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được loại khí và sục N_2 , tiếp đó được gia nhiệt ở $60^\circ C$ qua đêm. Dung dịch này được làm lạnh và được rót vào nước (100mL), và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (150mL). Phần chiết được làm khô trên $MgSO_4$, tiếp đó được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách sắc ký trên cột (rửa giải bằng từ 0 tới 10% điclorometan-hexan) để tạo ra 3-(4-floropyridin-2-yl)prop-2-yn-1-ol có dạng dầu (2,40g, 96%).

Bước 2-4. Dung dịch của 3-(4-floropyridin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (820,0mg, 5,43mmol) trong điclorometan (10mL) được bổ sung từng phần 2-[(aminooxy)sulfonyl]-1,3,5-trimetylbenzen (1,5g, 6,98mmol) ở $0^\circ C$. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ dưới dòng N_2 để tạo ra hỗn hợp thô. Hỗn hợp thô trong DMF (3mL) được bổ sung K_2CO_3 (825,0mg, 5,97mmol) ở $0^\circ C$. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, và sau đó được phân bố trong hai lớp etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$,

tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Hỗn hợp gồm chất liệu thô, N-iodosuccinimit (1,2g, 5,33mmol) trong clorofom (10mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, và sau đó được phân bố trong hai lớp etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách sắc ký trên cột silicagel (rửa giải bằng 1:1 điclorometan:hexan, tiếp đó 1% metanol trong 1:4 etyl axetat:điclorometan để cho (5-floro-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanol có dạng dầu (1,4g, 50%).

Bước 5. Dung dịch của (5-floro-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanol (500,0mg, 1,71mmol) trong điclorometan (3mL) được bổ sung imidazol (139,5mg, 2,05mmol), tiếp đó là tert-butylđimetylsilyl clorua (384,0mg, 2,55mmol) trong điclorometan (5mL) được bổ sung vào từng giọt ở 0°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút, tiếp đó được lọc qua đệm silicagel/selit, rửa bằng điclorometan để tạo ra 2-[(tert-butylđimetylsilyloxy)metyl]-5-floro-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyridin (470,0mg, 72%).

Bước 6. Dung dịch của 2-[(tert-butylđimetylsilyloxy)metyl]-5-floro-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyridin (470,0mg, 1,15mmol) trong THF (5mL) được bổ sung từng giọt dung dịch phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua (1,07mL, 1,3 M trong THF) ở -78°C . Hỗn hợp này được làm ấm tới 0°C và được khuấy trong 30 phút, và sau đó, 4,6-đicloro-5-floro-2-(metylsulfonyl)pyrimidin (4,80g, 19,6mmol) được bổ sung trong một lần ở -78°C . Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó được phân bố trong hai lớp etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách sắc ký trên cột silicagel (rửa giải bằng 1:9 etyl axetat:hexan) để cho 2-[(tert-butylđimetylsilyloxy)metyl]-3-(4,6-đicloro-5-floropyrimidin-2-yl)-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin (205,0mg, 40%).

Bước 7-8. Hỗn hợp gồm 2-[(tert-butylđimetylsilyloxy)metyl]-3-(4,6-đicloro-5-floropyrimidin-2-yl)-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin (102,0mg, 0,23mmol), 4-điflorometoxy anilin (145,0mg, 0,92mmol) và etanol (1mL) được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Sau khi làm mát, hỗn hợp này được rót vào nước-đá để

cho chất rắn. Chất liệu rắn được thu gom bằng cách lọc, tiếp đó là rửa bằng nước và hexan. Chất liệu rắn được làm khô dưới chân không để tạo ra 2-[2-[(tert-butyl)dimethylsilyloxy)methyl]-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-cloro-N-(4-điflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4-amin (hỗn hợp gồm sản phẩm không được bảo vệ và sản phẩm được bảo vệ bằng TBS).

Chất rắn đã làm khô được bổ sung DMSO (3mL) và NH_4OH (0,3mL). Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được khuấy ở 100°C trong 2 ngày. Hỗn hợp này được phân bố trong hai lớp etyl axetat và nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 10mL) và nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , tiếp đó được lọc và được bốc hơi. Chất liệu tồn dư được tách bằng cách sắc ký trên cột silicagel (rửa giải bằng 1-5% metanol trong điclorometan) để tạo ra hợp chất đề mục là chất rắn màu trắng (25,0mg, 25% trong hai bước); điểm nóng chảy: $198 - 200^\circ\text{C}$.

^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,50 - 8,64 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 - 8,21 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 6,80 - 7,10 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 1H), 6,23 - 6,41 (m, 2H), 5,46 - 5,66 (m, 1H), 4,68 - 4,83 (m, 2H); MS m/z 435,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 436,2 (20).

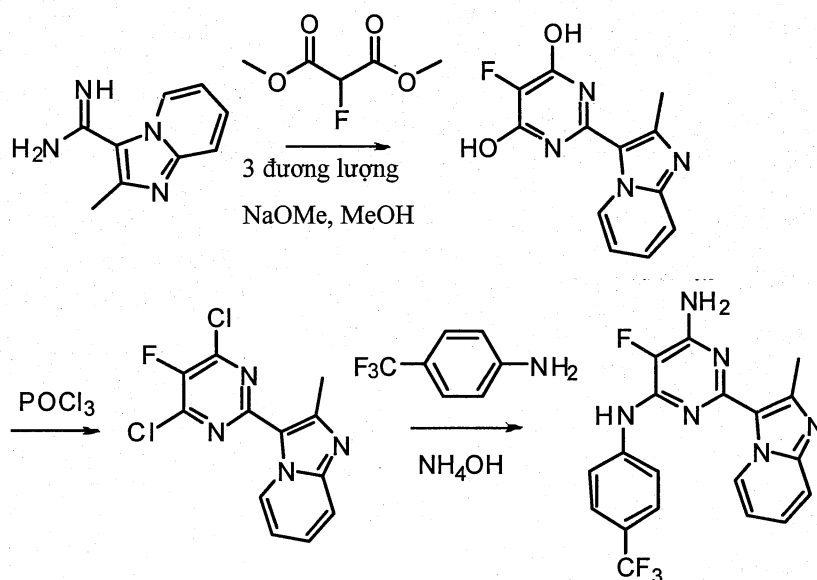
Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 13 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
186	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,54 (dd, $J = 5,20, 7,41$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 2,68, 10,88$ Hz, 1H), 8,18 (br. s., 1H), 7,71 (d, $J = 9,14$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 9,14$ Hz, 2H), 6,80 - 7,10 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 6,76 - 6,88 (m, 1H), 6,14 (br. s., 2H), 3,24 (q, $J = 7,57$ Hz, 2H), 1,20 - 1,35 (m, 3H); điểm nóng chảy: $103-105^\circ\text{C}$; MS m/z 433,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
187	2-(2-etyl-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,53 - 8,59 (m, 1H), 8,50 (br. s., 1H), 8,28 (dd, $J = 2,68, 10,25$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 6,83 (dt, $J = 2,99, 7,33$ Hz, 1H), 6,28 (br. s., 2H), 3,28 (q, $J = 7,46$ Hz, 2H), 1,28 (t, $J = 7,57$ Hz, 3H); điểm nóng chảy: $164-166^\circ\text{C}$; MS m/z 435,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
188	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 8,49 - 8,64 (m, 1H), 8,33 - 8,40 (m, 1H), 8,24 - 8,32 (m, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 1H), 6,80 - 7,10 (t, J = 75,00 Hz, 1H), 6,81 - 6,87 (m, 1H), 6,17 - 6,34 (m, 2H), 3,27 (d, J = 7,57 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,57 Hz, 3H); điểm nóng chảy: 150-152°C; MS m/z 452. [M+H] ⁺

Ví dụ 14

5-floro-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin (Hợp chất 169)



Bước 1. Dung dịch của 2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboximidamit pivaloat (250mg, 0,905mmol) và đimetyl 2-floromalonat (272mg, 1,81mmol) trong MeOH (5mL) được bổ sung dung dịch 30% NaOMe trong MeOH (0,2mL). Hỗn hợp này được đun nóng ở 85°C trong ống kín trong 72 giờ cho đến khi UPLC thể hiện sự tiêu thụ hoàn toàn của nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, tiếp đó được pha loãng bằng nước (5mL), và được axit hóa bằng 1N HCl tới độ pH khoảng 7. Chất kết tủa màu nâu được thu gom bằng cách lọc cho 5-floro-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-điol. 5-floro-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-điol (180mg, 76%). Sản phẩm (180mg, 0,69mmol) được trộn với phospho oxyclorea (3mL) trong lọ chiếu vi sóng, tiếp đó lọ này được đậy kín và được chiếu vi sóng trong 15 phút ở 150°C. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào bình cầu đáy tròn loại 25mL và được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tái hòa tan trong EtOAc

(10mL) và được rửa ba lần bằng dung dịch nước NaHCO₃. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, tiếp đó được lọc và được làm bốc hơi để cho 3-(4,6-điclolo-5-floropyrimidin-2-yl)-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin (164mg, 80%) là chất rắn màu vàng.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9,59 (dt, J = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H); MS m/z 298,1 [M+H]⁺.

Bước 2. 3-(4,6-điclolo-5-floropyrimidin-2-yl)-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin (50mg, 0,168mmol) và 4-triflorometyl anilin (54mg, 0,336mmol) được trộn trong EtOH (2mL) và được gia nhiệt trong ống kín ở 100°C cho đến khi UPLC thể hiện sự tiêu thụ hoàn toàn của nguyên liệu ban đầu (48 giờ). Hỗn hợp phản ứng này được làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước (5mL) để tạo ra chất kết tủa. Sản phẩm được thu gom bằng cách lọc, tiếp đó được rửa bằng các hexan. Sản phẩm thô, không cần làm khô, được hòa tan trong CH₃CN (2mL), tiếp đó dung dịch nước amoniac bão hòa (4mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 100°C trong ống kín trong 16 giờ cho đến khi UPLC cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô được kết tủa bằng cách bổ sung nước (10mL). Chất kết tủa được lọc, tiếp đó được rửa bằng các hexan và được làm khô để tạo ra Hợp chất đề mục (32mg, 47% trên hai bước) là chất rắn màu nâu nhạt.

¹H NMR (500MHz, axeton-d₆) δppm 9,76 (dt, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,50 (br. s., 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 8,5, 6,5, 1,8 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,27 (br. s., 2H), 2,64 (s, 3H); MS m/z 403,3 [M+H]⁺.

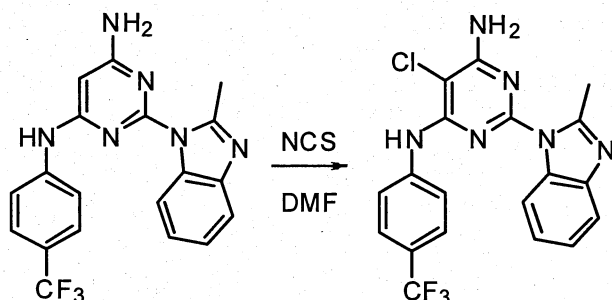
Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 14 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
170	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-điamin MS m/z 401,3 [M+H] ⁺

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
171	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,83 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 9,25 (br. s, 1H), 7,80 (dd, J = 13,4, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,18 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,88 - 6,97 (m, 3H), 3,31 (s, 3H); MS m/z 419,3 [M+H] ⁺
174	5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-(2,6,8-trimetylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,48 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 7,11 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); điểm nóng chảy: 166-168°C; MS m/z 432,3 [M+H] ⁺
175	N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2,6,8-trimetylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidin-4,6-điamin điểm nóng chảy: 141-143°C; MS m/z 430,4 [M+H] ⁺
176	N-[4-(điflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2,6,8-trimetylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δppm 9,40 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,71 - 7,83 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,04- 7,32 (t, J = 70,00 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); điểm nóng chảy: 140-141°C; MS m/z 448,4 [M+H] ⁺
251	N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,88 - 10,04 (m, 1H), 8,33 - 8,46 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 7,48-7,59 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 6,34 - 6,45 (br., s, 2H), 2,73 (s, 3H); điểm nóng chảy: 226-229°C; MS m/z 388,2 [M+H] ⁺
252	5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-metoxypheyl)pyrimidin-4,6-điamin ¹ H NMR (500MHz, axeton-d ₆) δppm 9,91 (dd, J = 2,52, 5,99 Hz, 1H), 8,10 (br. s., 1H), 7,45 - 7,58 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,83 Hz, 2H), 6,23 (br. s., 2H), 3,81 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); điểm nóng chảy: 204-206°C; MS m/z 384,2 [M+H] ⁺
253	5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-điamin điểm nóng chảy: 210-212°C; MS m/z 368,2 [M+H] ⁺

Ví dụ 15

5-cloro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin (Hợp chất 166)



Dung dịch của 2-(2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N4-(4-(triflorometyl)-phenyl)pyrimidin-4,6-điamin (76mg, 0,20mmol) trong DMF (1,5mL) được bổ sung N-clorosuxinimit (29mg, 0,22mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước đá (5mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2mL) được bổ sung vào hỗn hợp này. Chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước, và được làm khô dưới nito để tạo ra Hợp chất đề mục (77mg, 92%) là chất rắn màu trắng nhờ.

^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,40 (1H, s) 7,95 - 8,00 (1H, m) 7,76-7,83 (2H, m) 7,57 (2H, d, $J=8,51$ Hz) 7,40 - 7,45 (1H, m) 7,06-7,11 (1H, m) 6,98-7,04 (1H, m) 6,52 - 6,75 (2H, m) 2,68 (3H, s); MS m/z 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) hoặc dạng của nó theo sáng chế có thể được điều chế theo Quy trình của Ví dụ 15 bằng cách thế các nguyên liệu ban đầu, các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
167	5-cloro-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin ^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,55 (1H, s) 8,07 - 8,12 (1H, m) 7,91 - 7,96 (2H, m) 7,71 (2H, d, $J=8,51$ Hz) 7,58-7,63 (1H, m) 7,13 - 7,26 (2H, m) 6,80 (2H, br. s.) 3,23 - 3,30 (2H, m) 1,31 (3H, t, $J=7,41$ Hz); MS m/z 433,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
168	5-cloro-N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin

Hợp chất	Tên & Dữ liệu
	^1H NMR (500MHz, axeton- d_6) δ ppm 8,31 (1H, s) 8,09 - 8,13 (1H, m) 7,65 - 7,71 (2H, m) 7,55 - 7,60 (1H, m) 7,13 - 7,25 (4H, m) 6,99 (1H, t, $J=74,40$ Hz) 6,68 (2H, br. s.) 3,19 - 3,25 (2H, m) 1,28 (3H, t, $J=7,41$ Hz); MS m/z 431,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Các ví dụ sinh học

Các ví dụ sinh học dưới đây chứng tỏ tính hữu dụng của các hợp chất theo sáng chế có khả năng ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm cấp độ protein Bmi-1.

Ví dụ 1

Thử nghiệm ELISA kiểu Sandwich

Gieo tế bào và xử lý bằng hợp chất (Ngày 1):

Các tế bào HT-1080 được gieo với mức 8000 tế bào/lỗ (50 μL) trong các đĩa nuôi cấy mô 96 lỗ. Sau khi các tế bào trở nên bám dính (3-4 giờ), vạt liệu gốc đã pha loãng 2x của các hợp chất thử nghiệm trong 50 μL DMEM chứa 1% DMSO (nồng độ DMSO cuối là 0,5%) được bổ sung vào và các đĩa được ủ ở 37°C dưới 5% CO_2 trong 40-48 giờ.

Chuẩn bị kháng thể thứ nhất cho đĩa ELISA (Ngày 2):

Kháng thể thứ nhất (Millipore Mouse, đơn dòng với Bmi-1 của chuột, dòng vô tính F6, catalog #05-637) được pha loãng thành 2 $\mu\text{g/mL}$ trong PBS được bổ sung (100 μL) vào từng lỗ của đĩa ELISA Nunc MaxiSorp 96 lỗ. Đĩa này được phủ bằng nắp đáy và để yên qua đêm.

Chế phẩm phân giải tế bào (Ngày 3):

Chất đệm phân giải tế bào 1x mới được điều chế vào ngày thử nghiệm như sau: 1mM EDTA, 150mM NaCl, 0,5% Triton-X 100, 10mM NaF, 20mM B-Glyxerophosphat, 1mM DTT (trong PBS, độ pH = 7,2-7,4) và cocktail chất ức chế HALT proteaza 1x (Pierce #78410).

Chất đệm phân giải 1x (40 μL) được bổ sung vào từng lỗ và đĩa được lắc trong 5-10 phút trên máy lắc kiểu hành tinh để cho phép phân giải tế bào, tiếp đó

chất pha loãng (1% BSA trong PBS trong 0,5% NP40) (100 μ L) được bổ sung vào từng lỗ.

Đường cong chuẩn được xây dựng với các nồng độ Bmi-1 sau: 8000, 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 0 pg/mL chất chuẩn protein tái tổ hợp Bmi-1 Novus Biologicals PCGF4 Recombinant Protein (P01), catalog # H00000648-P01) được sử dụng để xây dựng đường cong chuẩn được bảo quản ở -80°C. Trong lần tan thứ nhất, chuẩn protein tái tổ hợp Bmi-1 được pha loãng tới 10 μ g/ μ L trong chất đệm phong bế (1% BSA trong PBS; BSA: Fisher Scientific Catalog #1600-100). Các phần phân ước được lấy ra và được làm đông lạnh ở -80°C. Các phần phân ước này có thể được giữ ở 4°C và được tái sử dụng sau lần tan băng thứ nhất, nhưng chỉ trong vòng 1-2 tuần. Chuẩn protein tái tổ hợp Bmi-1 chứa nhãn dung hợp GST xuất hiện khoảng 70 Kda trên Thẩm tây.

Thử nghiệm ELISA (Ngày 3):

Tấm ELISA đã chuẩn bị được rửa 3 lần bằng chất đệm rửa (0,05% Tween-20 trong PBS). Dịch rửa cuối được loại bỏ ra khỏi tấm này và tấm này được thấm tách khô. Chất đệm phong bế (300 μ L) (1% BSA trong PBS) được bổ sung vào mỗi lỗ. Tấm này được đậy bằng nắp đậy và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tấm đã phong bế này được rửa 3 lần bằng chất đệm rửa, tiếp đó dịch rửa cuối được loại bỏ và tấm này được thấm tách khô. Các mẫu được chuẩn bị từ trước và các chất chuẩn được bổ sung vào (100 μ L/lỗ) và tấm này được đậy bằng nắp đậy và được ủ ở 4°C qua đêm.

Thử nghiệm ELISA (Ngày 4):

Tấm ELISA đã chuẩn bị được lấy ra khỏi môi trường 4°C, được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, tiếp đó rửa và thấm tách khô như cho Ngày 3 ở trên. Kháng thể thứ hai (Cell Signaling Rabbit anti-Bmi-1, Cat# 2830) đã pha loãng với tỷ lệ 1:600 trong chất đệm phong bế được bổ sung (100 μ L) vào từng lỗ, trừ các lỗ đối chứng nền, khi cần. Tấm này được đậy bằng nắp đậy và được ủ trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Tấm ELISA được rửa và thấm tách khô như được mô tả ở trên. Kháng thể thứ ba (thể tiếp hợp kháng thể IgG Cell Signaling HRP (Cellsignaling, Cat#:7074)

đã pha loãng với tỷ lệ 1:300 trong chất đệm phong bế được bổ sung (100 μ L) vào từng lỗ, trừ các lỗ đối chứng nền, khi cần. Tấm này được đậy bằng nắp đậy và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Tấm được rửa và thấm tách khô như được mô tả ở trên, tiếp đó chất nền TMB đã chuẩn bị (bộ kit chất nền TMB, Pierce catalog #34021) (được điều chế bằng cách trộn các chất phản ứng của bộ kit theo tỷ lệ 1:1) (100 μ L) được bổ sung cho từng lỗ. Tấm này được ủ trong 20-30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối, tiếp đó dung dịch dừng (2M axit sulphuric trong nước) (50 μ L) được bổ sung cho từng lỗ. Các đĩa này được đọc ở OD450 (Thử nghiệm) và OD570 (tham chiếu).

Như được thể hiện trong Bảng 1, các hợp chất thử nghiệm theo sáng chế có các giá trị EC₅₀ ELISA Bmi-1 nằm trong khoảng $> 0,1\mu\text{M}$ đến $\leq 3\mu\text{M}$ (một sao), giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng $> 0,01\mu\text{M}$ đến $\leq 0,1\mu\text{M}$ (hai sao), giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng $> 0,001\mu\text{M}$ đến $\leq 0,01\mu\text{M}$ (ba sao) hoặc giá trị EC₅₀ = 0,001 μM (bốn sao).

Bảng 1

Cpd	EC ₅₀	Cpd	EC ₅₀	Cpd	EC ₅₀	Cpd	EC ₅₀
1	**	72	**	143	***	214	**
2	*	73	**	144	**	215	*
3	**	74	*	145	***	216	**
4	**	75	*	146	**	217	**
5	*	76	**	147	*	218	***
6	**	77	**	148	*	219	*
7	*	78	**	149	**	220	**
8	*	79	*	150	**	221	*
9	***	80	**	151	**	222	*
10	**	81	**	152	**	223	*
11	*	82	**	153	**	224	**
12	**	83	**	154	*	225	**
13	*	84	*	155	**	226	*
14	*	85	*	156	***	227	**
15	**	86	**	157	**	228	**
16	**	87	*	158	*	229	*
17	*	88	**	159	*	230	*
18	*	89	*	160	**	231	*
19	*	90	*	161	**	232	**
20	*	91	*	162	**	233	**
21	***	92	**	163	**	234	**

Cpd	EC ₅₀	Cpd	EC ₅₀	Cpd	EC ₅₀	Cpd	EC ₅₀
22	**	93	**	164	**	235	**
23	*	94	**	165	***	236	*
24	*	95	**	166	*	237	**
25	*	96	*	167	**	238	*
26	*	97	**	168	*	239	**
27	*	98	*	169	*	240	***
28	*	99	*	170	*	241	**
29	**	100	*	171	*	242	***
30	*	101	**	172	*	243	**
31	**	102	**	173	*	244	**
32	*	103	**	174	*	245	**
33	**	104	**	175	*	246	**
34	***	105	**	176	*	247	**
35	*	106	**	177	*	248	**
36	**	107	**	178	*	249	**
37	**	108	*	179	***	250	**
38	*	109	**	180	*	251	*
39	*	110	**	181	**	252	**
40	*	111	**	182	*	253	***
41	*	112	**	183	**	254	**
42	**	113	**	184	***	255	*
43	**	114	**	185	**	256	**
44	*	115	**	186	*	257	**
45	*	116	**	187	*	258	***
46	*	117	**	188	*	259	*
47	*	118	*	189	*	260	*
48	*	119	**	190	*	261	**
49	*	120	**	191	**	262	**
50	**	121	***	192	*	263	**
51	*	122	**	193	**	264	***
52	*	123	***	194	*	265	***
53	*	124	**	195	*	266	**
54	*	125	*	196	***	267	*
55	*	126	**	197	***	268	*
56	*	127	**	198	***	269	*
57	*	128	**	199	***	270	***
58	*	129	**	200	***	271	***
59	*	130	**	201	**	272	**
60	**	131	**	202	*	273	***
61	*	132	**	203	***	274	**
62	**	133	**	204	**	275	**
63	**	134	**	205	***	276	***
64	**	135	**	206	**	277	****
65	**	136	**	207	***	278	*
66	**	137	**	208	***	279	**
67	*	138	**	209	**	280	**

Cpd	EC ₅₀	Cpd	EC ₅₀	Cpd	EC ₅₀	Cpd	EC ₅₀
68	**	139	*	210	*	281	***
69	**	140	**	211	*	282	***
70	*	141	**	212	**	283	*
71	**	142	**	213	***	284	**

Ví dụ 2

Thử nghiệm tế bào gốc ung thư in Vitro

Tác dụng ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức protein Bmi-1 bởi hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó được thử nghiệm trên mô hình khối u não in vitro Baylor Xenograft Derived (BXD) nhi khoa và trên các tế bào lấy từ dịch nuôi cấy bệnh học sơ cấp (PPC).

Các tế bào được tăng trưởng dưới các điều kiện để đánh giá sự tăng trưởng tế bào chung (như trong môi trường chứa bào thai bò (FBS) trong các đĩa nuôi cấy mô thông thường) hoặc trong các điều kiện đặc biệt cho sự phát triển tế bào gốc ung thư (CSC) (huyết thanh thấp, các đĩa không bám dính) để đánh giá tác dụng ức chế Bmi-1 và làm giảm mức protein Bmi-1 bởi hợp chất có Công thức (I) trên các quần thể này. Các tế bào được xử lý bởi khoảng định liều trước của Hợp chất 109 ở các thời điểm cố định nằm trong khoảng thời gian từ 24 giờ tới 13 ngày. Tác dụng ức chế tới khả năng tồn tại phát triển tế bào được định lượng bằng cách sử dụng sự tăng trưởng 2D và sự tăng trưởng neurosphere thông thường nhờ sử dụng bộ kit đếm tế bào (CCK) (do hãng Dojindo Molecular Technologies, Inc. cung cấp).

Fig.1 chứng tỏ hiệu quả của Hợp chất 109 trong mô hình BXD GBM trong đó quần thể CSC (khi đo được bằng số lượng neurosphere) được giảm phụ thuộc liều lượng trong khoảng thời gian 13 ngày với sự có mặt của các nồng độ đã nêu của Hợp chất 109.

Fig.2 chứng tỏ hiệu quả của Hợp chất 109 trong mô hình BXD GBM trong đó quần thể CSC (khi đo được bằng số lượng neurosphere) đã giảm phổ trong khoảng thời gian 13 ngày với sự có mặt của các nồng độ đã nêu của Hợp chất 109.

Fig.3 chứng tỏ hiệu quả của Hợp chất 109 trong thử nghiệm tumorsphere trong đó 2000 PPC CSC cho mỗi lỗ được nuôi cấy hoặc là trong các điều kiện nuôi cấy mô tiêu chuẩn 2D (bằng FBS) hoặc là trong các điều kiện chọn lọc để

phát triển CSC (không gắn, không huyết thanh) trong 13 ngày với sự có mặt của các nồng độ đã nêu của Hợp chất 109. Cả hai quần thể CSC đơn lớp và neurosphere đều giảm nhờ việc tiếp xúc của CSC PPC với Hợp chất 109, đại diện cho hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó, ở các nồng độ 62,5nm và 15,6nm, một cách tương ứng.

Tóm lại, các dữ liệu từ các Fig.1-3 chứng tỏ sự giảm đặc biệt của các quần thể tế bào gốc ung thư so với các quần thể tế bào chung nhờ việc ức chế chức năng Bmi-1 và làm giảm mức protein Bmi-1 của hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng của nó.

Ví dụ 3

Thử nghiệm sống sót in Vivo

Mô hình động vật u nguyên bào xộp được phát triển trong đó các tế bào khối u U87-MG được tiêm trong sọ vào chuột nu/nu và khối u được để ổn định trong khoảng thời gian 10 ngày. Chuột này được cho dùng liều hằng ngày với chất dẫn thuốc, Hợp chất 109 hoặc temozolomit (một tác nhân chăm sóc tiêu chuẩn), như được chỉ định. Các kết quả so sánh về sự sống sót cho mỗi nhóm xử lý ($n = 10$) từ việc cung cấp chất dẫn thuốc, Hợp chất 109 và temozolomit được thể hiện trong Fig.4.

Fig.4 chứng tỏ tác dụng của liều dùng hằng ngày Hợp chất 109 được so sánh với temozolomit, ở các mức liều dùng đã định, tới sự sống sót trong khoảng thời gian 40 ngày trên mô hình orthotopic của u nguyên bào xộp. Các tế bào được cấy trong sọ vào chuột chuột nude và bắt đầu dùng liều sau 10 ngày bằng chất dẫn thuốc, Hợp chất 109 hoặc temozolomit. Hợp chất 109 đã chứng tỏ khả năng kéo dài sự sống sót của chuột mang khối u này so với cả chất dẫn thuốc lẫn temozolomit ($p < 0,0001$).

Các công bố dưới đây được kết hợp bằng cách trích dẫn vào đơn này cho mục đích bất kỳ và tất cả các mục đích giống như mỗi công bố được nêu:

1. M. J. Alkema, J. Wiegant, A. K. Raap, A. Berns, L. M. van, Hum. Mol. Genet. 2, 1597 (1993).

2. Y. Haupt, M. L. Bath, A. W. Harris, J. M. Adams, *Oncogene* 8, 3161-3164 (1993).
3. J. M. Adams, S. Cory, *Cancer Surv.* 15, 119 (1992).
4. Y. Haupt, G. Barri, J. M. Adams, *Mol. Biol. Rep.* 17, 17 (1992).
5. L. M. van, M. Frasch, E. Wientjens, A. Berns, *Nature* 353, 353 (1991).
6. L. M. van et al., *Cell* 65, 737 (1991).
7. J. J. Jacobs et al., *Genes Dev.* 13, 2678 (1999).
8. B. Scheijen, J. Jonkers, D. Acton, A. Berns, *J. Virol.* 71, 9 (1997).
9. J. J. Jacobs, K. Kieboom, S. Marino, R. A. DePinho, L. M. van, *Nature* 397, 164 (1999).
10. P. R. Solomon et al., *Indian J. Med. Res.* 127, 52 (2008).
11. B. Quesnel, C. Preudhomme, P. Fenaux, *Leuk. Lymphoma* 22, 11 (1996).
12. S. Faderl et al., *Cytokines Cell Mol. Ther.* 5, 159 (1999).
13. S. Faderl et al., *Clin. Cancer Res.* 5, 1855 (1999).
14. S. W. Bruggeman et al., *Cancer Cell* 12, 328 (2007).
15. S. J. Kuerbitz, J. Malandro, N. Compitello, S. B. Baylin, J. R. Graff, *Cell Growth Differ.* 10, 27 (1999).
16. S. Liu et al., *Cancer Res.* 66, 6063 (2006).
17. J. Wei, L. Zhai, J. Xu, H. Wang, *J. Biol. Chem.* 281, 22537 (2006).
18. M. Courel, L. Friesenhahn, J. A. Lees, *Dev. Dyn.* 237, 1232 (2008).
21. D. F. Dukers et al., *Am. J. Pathol.* 164, 873 (2004).
22. F. M. Raaphorst et al., *Am. J. Pathol.* 157, 709 (2000).
23. M. Sanchez-Beato et al., *J. Pathol.* 204, 528 (2004).
24. S. Bea et al., *Blood* 93, 4365 (1999).
25. M. S. Lindstrom, U. Klangby, K. G. Wiman, *Oncogene* 20, 2171 (2001).
26. F. J. van Kemenade et al., *Blood* 97, 3896 (2001).
27. F. M. Raaphorst, C. J. Meijer, A. P. Otte, *Cancer Res.* 62, 618 (2002).
28. F. M. Raaphorst et al., *Am. J. Pathol.* 164, 533 (2004).
29. V. Fernandez, E. Hartmann, G. Ott, E. Campo, A. Rosenwald, *J. Clin. Oncol.* 23, 6364 (2005).
30. B. T. Spike, K. F. Macleod, *Cell Cycle* 4, 42 (2005).
31. A. Dutton et al., *Blood* 109, 2597 (2007).
32. M. Chowdhury et al., *Leukemia* 21, 1116 (2007).
33. W. A. Dik et al., *Leukemia* 19, 1948 (2005).
34. M. Sawa et al., *Int. J. Hematol.* 82, 42-47 (2005).

35. J. Yang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 104, 10494 (2007).
36. G. D. van et al., *Exp. Hematol.* 35, 1538 (2007).
37. J. C. van Galen et al., *J. Clin. Pathol.* 60, 167 (2007).
38. R. Kuppers, U. Klein, M. L. Hansmann, K. Rajewsky, *N. Engl. J. Med.* 341, 1520 (1999).
39. A. A. Alizadeh et al., *Nature* 403, 503 (2000).
40. C. P. Hans et al., *Blood* 103, 275 (2004).
41. W. P. de Boer, J. J. Oudejans, C. J. Meijer, J. Lankelma, *Bioinformatics.* 19, 2000 (2003).
42. S. Bea et al., *Cancer Res.* 61, 2409 (2001).
43. G. V. Glinsky, O. Berezovska, A. B. Glinskii, *J. Clin. Invest* 115, 1503-1521 (2005).
44. K. Mihara et al., *Rinsho Ketsueki* 48, 659 (2007).
45. J. B. Arnes, K. Collett, L. A. Akslen, *Histopathology* 52, 370 (2008).
46. I. B. Engelsen et al., *Br. J. Cancer* 98, 1662 (2008).
47. V. Hayry et al., *Acta Neuropathol.* (2008).
48. V. Hayry et al., *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* (2008).
49. K. H. Huang, J. H. Liu, X. X. Li, L. B. Song, M. S. Zeng, *Nan. Fang Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.* 27, 973 (2007).
50. E. M. Hurt, B. T. Kawasaki, G. J. Klarmann, S. B. Thomas, W. L. Farrar, *Br. J. Cancer* 98, 756 (2008).
51. J. H. Liu et al., *J. Surg. Oncol.* 97, 267 (2008).
52. K. Mihara et al., *Blood* 107, 305 (2006).
53. L. B. Song et al., *Cancer Res.* 66, 6225 (2006).
54. H. Vekony et al., *J. Clin. Pathol.* 61, 744 (2008).
55. H. Wang et al., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 134, 535 (2008).
56. R. H. Breuer et al., *Neoplasia.* 6, 736 (2004).
57. S. Vonlanthen et al., *Br. J. Cancer* 84, 1372 (2001).
58. S. K. Li et al., *J. Biol. Chem.* (2008).
59. W. J. Guo, S. Datta, V. Band, G. P. Dimri, *Mol. Biol. Cell* 18, 536 (2007).
60. K. Nowak et al., *Nucleic Acids Res.* 34, 1745 (2006).
61. H. Cui et al., *Am. J. Pathol.* 170, 1370-1378 (2007).
62. G. P. Dimri et al., *Cancer Res.* 62, 4736 (2002).
63. M. K. Kang et al., *Br. J. Cancer* 96, 126 (2007).
64. J. H. Kim et al., *Cancer Lett.* 203, 217 (2004).

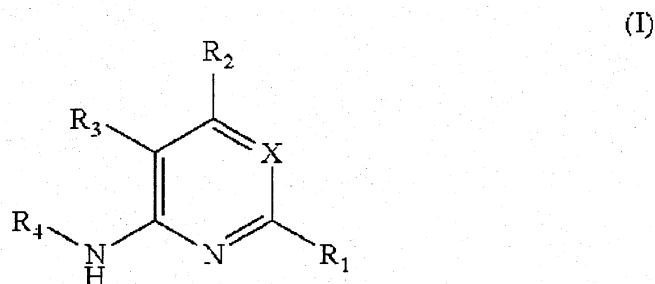
65. J. H. Kim et al., Breast 13, 383-388 (2004).
66. H. Koga et al., Oncogene 18, 3799 (1999).
67. N. Kozakowski, A. Soleiman, J. Pammer, Pathol. Oncol. Res. 14, 9 (2008).
68. F. Zhang, L. Sui, T. Xin, Exp. Oncol. 30, 70 (2008).
69. L. Liu, L. G. Andrews, T. O. Tollefsbol, Oncogene 25, 4370-4375 (2006).
76. Park et al., 2003, Nature. 423:302-305.
77. Lessard et al., 2003, Nature 423:255-260.
78. Wiederschain et al., 2007, Mol Cell Biol. 27(13):4968-4967.
79. Reinisch et al., 2006, Histol Histopathol. 21:1143-1149.
80. Breuer et al., 2005, Lung Cancer. 48:299-306.

Bất kể việc một tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả này được chỉ ra một cách cụ thể và riêng rẽ khi được kết hợp vào đây bằng cách trích dẫn cho mục đích bất kỳ và tất cả các mục đích với cùng mức độ như mỗi tài liệu tham chiếu được đưa ra một cách đầy đủ.

Mặc dù các phương án cụ thể đã được mô tả chi tiết trên đây, tuy nhiên người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng nhiều cải biến có thể có theo các phương án này mà không vượt quá phạm vi của sáng chế. Tất cả các cải biến này được xem là nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo dưới đây.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc dạng của nó, trong đó:

R_1 là heteroaryl hai vòng hoặc heterocyclyl hai vòng được thế trên nguyên tử vòng là nguyên tử cacbon bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế R_5 , hoặc trên nguyên tử vòng là nguyên tử nitơ bằng phần tử thế là nguyên tử oxy để tạo ra N-oxit;

X là N hoặc N được thế bằng phần tử thế là nguyên tử oxy để tạo ra N-oxit;

R_2 là amino;

R_3 là hydro, xyano, halo, C_{1-8} alkyl, amino, C_{1-8} alkyl-amino hoặc $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino;

R_4 là phenyl, tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế R_6 ;

R_5 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxyl, nitro, oxo, C_{1-8} alkyl, xyano- C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy- C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkoxy, C_{2-8} alkenyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkynyl, carboxyl, amino, C_{1-8} alkyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino, amino- C_{1-8} alkyl, $C_{1-8}alkyl$ -amino- $C_{1-8}alkyl$, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino- $C_{1-8}alkyl$, hydroxyl- $C_{1-8}alkyl$ -amino, hydroxyl- $C_{1-8}alkyl$ -amino- $C_{1-8}alkyl$, hydroxyl- $C_{1-8}alkyl$ -amino- $C_{1-8}alkyl$ -amino, $C_{1-8}alkyl$ -thio, $C_{1-8}alkyl$ -cacbonyl, $C_{1-8}alkyl$ -cacbonyl-amino, $C_{1-8}alkyl$ -cacbonyl-oxy, $C_{1-8}alkyl$ -cacbonyl-oxy- $C_{1-8}alkyl$, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, $C_{1-8}alkoxy$ -cacbonyl- $C_{1-8}alkyl$, $C_{1-8}alkoxy$ -cacbonyl-amino, $C_{1-8}alkyl$ -sulfonyl, $C_{3-14}xycloalkyl$, aryl, aryl- $C_{1-8}alkyl$, aryl-amino, aryl- $C_{1-8}alkyl$ -amino, heteroaryl, heteroaryl- $C_{1-8}alkyl$ và heterocyclyl, trong đó $C_{3-14}xycloalkyl$, aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl và mỗi phần aryl và heteroaryl của aryl- $C_{1-8}alkyl$, aryl-amino, aryl- $C_{1-8}alkyl$ -amino và heteroaryl- $C_{1-8}alkyl$ tùy ý được thế

bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế halo, C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, halo- C_{1-8} alkoxy, hydroxyl- C_{1-8} alkoxy hoặc carboxyl;

R_6 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm xyano, halo, nitro, C_{1-8} alkyl, halo- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, halo- C_{1-8} alkoxy, C_{2-8} alkenyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} alkoxy- C_{2-8} alkynyl, carboxyl, formyl, formyl-oxy, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, halo- C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-thio, halo- C_{1-8} alkyl-thio, amino, C_{1-8} alkyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino, C_{1-8} alkyl-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-oxy, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-oxy- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, halo- C_{1-8} alkoxy-cacbonyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkoxy-cacbonyl-amino- C_{1-8} alkyl, amino-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-amino-cacbonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-cacbonyl, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-amino, C_{1-8} alkyl-cacbonyl-amino- C_{1-8} alkyl, amino- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino- C_{1-8} alkyl, amino- C_{1-8} alkyl-amino, C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl-amino, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino- C_{1-8} alkyl-amino, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl, hydroxyl- C_{1-8} alkyl-amino- C_{1-8} alkyl-amino, imino- C_{1-8} alkyl, hydroxyl-imino- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy-imino- C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkyl-sulfonyl, halo- C_{1-8} alkyl-sulfonyl, amino-sulfonyl, C_{1-8} alkyl-amino-sulfonyl, $(C_{1-8}alkyl)_2$ -amino-sulfonyl, $B(OR_8)_2$, C_{3-14} xycloalkyl, heteroxycyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi C_{3-14} xycloalkyl, heteroxycyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế halo hoặc C_{1-8} alkyl;

R_8 độc lập là hydro hoặc C_{1-8} alkyl;

trong đó dạng của hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm axit tự do, bazơ tự do, muối, este, hydrat, solvat, chelat, clathrat, dạng đa hình, chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang và chất hỗn biến của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc dạng của nó, trong đó R_1 là heteroaryl hai vòng hoặc heteroxycyl hai vòng được thế được chọn từ nhóm bao gồm 1H-indolyl, 2H-indazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-

imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl và quinolinyl.

3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc dạng của nó, trong đó R₁ là heteroaryl hai vòng được thể được chọn từ nhóm bao gồm 1H-indolyl, 1H-benzimidazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl và imidazo[1,2-a]pyrimidinyl.

4. Hợp chất hoặc dạng của nó được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

N-[4-(triflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-6-floroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-(2,5,6-trimetyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-5-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 [3-(4-amino-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-6-floroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]metanol,
 2-(6-bromo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2,6-dimetyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-(6-ethenyl-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-floro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(5-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(5-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-etyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,

N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-4,6-difloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-4,6-difloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-4,6-difloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-xylopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xylopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xylopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xylopropyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(difluoromethyl)-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(methylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-[2-(1-methylxylopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(1-methylxylopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xylopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-[2-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-[2-(difluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xylopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidin-4,6-diamin,

N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(5-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(5-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-5-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-5-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 5-cloro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-cloro-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-cloro-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

5-metyl-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-(2,6,8-trimetylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2,6,8-trimetylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2,6,8-trimetylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-[6-floro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxyphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 [3-(4-amino-6-{[4-(diflorometoxy)phenyl]amino}-5-floropyrimidin-2-yl)-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]metanol,
 2-[2-(metylsulfanyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-5-floropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,

5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-metoxyphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,

N-(3-clorophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

4-{[6-amino-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitril,

metyl 4-{[6-amino-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzoat,

5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,

5-floro-N-(3-metoxyphenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,

N-(4-metoxyphenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

N-[4-(dimetylamin)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,

5-floro-N-(4-metoxyphenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

4-{[6-amino-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitril,

5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

N-(3-floro-4-metoxyphenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

N-(4-clorophenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

4-{[6-amino-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitril,

2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-nitrophenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-bromophenyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 1-(4-amino-5-floro-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-6-carbonitril,
 1-(4-amino-6-{[4-(diflorometoxy)phenyl]amino}-5-floropyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-6-carbonitril,
 1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-6-carbonitril,
 1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metoxiphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-6-carbonitril,
 1-(4-amino-6-{[4-(diflorometoxy)phenyl]amino}-5-floropyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-5-carbonitril,
 1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-5-carbonitril,

1-{4-amino-5-floro-6-[(4-metoxiphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-5-carbonitril,
 1-(4-amino-5-floro-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-metyl-1H-benzimidazol-5-carbonitril,
 1-{4-amino-6-[(4-clorophenyl)amino]-5-floropyrimidin-2-yl}-2-metyl-1H-benzimidazol-5-carbonitril,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-N-(4-metoxiphenyl)-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-N-(4-metoxiphenyl)-2-(2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(5,7-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-metoxi-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxo)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxo)phenyl]-5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-metoxo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxo)phenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-metoxo)phenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(2-metyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-N-(4-metoxo)phenyl)-2-(2-metyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxo)phenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxo)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-cloro-3-florophenyl)-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-cloro-3-florophenyl)-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

N-(4-cloro-3-florophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(dimetilamino)phenyl]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-cloro-3-florophenyl)-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-cloro-3-florophenyl)-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-cloro-3-florophenyl)-2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,

5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-di-amin,

5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxyphe-nyl)pyrimidin-4,6-di-amin,

5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-di-amin, và

2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-di-amin;

trong đó dạng hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm muối, este, hydrat, solvat, chelat, clathrat, dạng đa hình, chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang và chất hỗn biến của nó.

5. Dược phẩm để điều trị bệnh ung thư qua trung gian Bmi-1 chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc dạng của nó với lượng hữu hiệu ở dạng hỗn hợp với tá dược được dụng.

6. Dược phẩm để điều trị bệnh ung thư qua trung gian Bmi-1 chứa hợp chất theo điểm 4, hoặc dạng của nó với lượng hữu hiệu ở dạng hỗn hợp với tá dược được dụng.

7. Hợp chất hoặc dạng của nó được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(4-metoxyphe-nyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amin,

N-(2,3-di- hydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin,

2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin,

N-(4-metoxyphe-nyl)-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin,

N-(4-clorophenyl)-2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin,

2-(2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-phenylpyrimidin-4-amin,

2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin,

N-(4-clorophenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-(4-metylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-(4-bromophenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-(4-metoxiphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin,
 2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4-amin,
 N-(4-bromophenyl)-2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4-amin,
 N-(4-clorophenyl)-2-[6-cloro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 2-[2-metyl-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin,
 N-(4-bromophenyl)-2-[2-metyl-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-(4-metylphenyl)-2-[2-metyl-6-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 2-[6-floro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4-amin,
 2-[6-floro-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4-amin,
 2-[5-cloro-1-metyl-2-(triflorometyl)-1H-indol-3-yl]-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4-amin,

2-[5-cloro-1-metyl-2-(triflorometyl)-1H-indol-3-yl]-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4-amin,
 N-(4-bromophenyl)-2-[5-cloro-1-metyl-2-(triflorometyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-(4-bromophenyl)-2-(6-floro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin,
 2-(6-floro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4-amin,
 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N²,N²-dimetyl-N⁵-{2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-yl}pyridine-2,5-diamin,
 2-[6-bromo-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin,
 2-[6-bromo-2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-metoxyphenyl)pyrimidin-4-amin,
 N-(3-floro-4-metoxyphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-(3-cloro-4-metoxyphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-(3-cloro-4-metylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-(4-etoxyphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-[4-(propan-2-yl)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,

N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4-amin,
 2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometil)fenil]pirimidin-4-amin,
 N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-[2-(triflorometil)-1H-benzimidazol-1-yl]pirimidin-4-amin,
 5-floro-N-(4-metilfenil)-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin,
 5-cloro-N-(4-metilfenil)-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin,
 N-(4-metoxifenil)-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-yl]pirimidin-4-amin,
 2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-yl]-N-[4-(triflorometil)fenil]pirimidin-4-amin,
 N-(4-clorofenil)-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-yl]pirimidin-4-amin,
 2-[6-metoksi-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]-N-[4-(triflorometil)fenil]pirimidin-4-amin,
 2-[6-metoksi-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]-N-[4-(triflorometoksi)fenil]pirimidin-4-amin,
 N-(4-metoxifenil)-2-[6-metoksi-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin,
 N-[4-(diflorometoksi)fenil]-2-[6-metoksi-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin,
 2-{[6-{[4-(diflorometoksi)fenil]amino}-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-yl)pirimidin-4-yl]amino}etanol,
 N-[4-(diflorometoksi)fenil]-2-[2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-yl]pirimidin-4-amin,
 2-[6-floro-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]-N-[4-(triflorometil)fenil]pirimidin-4-amin,
 N-[4-(diflorometoksi)fenil]-2-[6-floro-2-(triflorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin,
 N-[4-(triflorometil)fenil]-2-[2-(triflorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-yl]pirimidin-4-amin,

2-{[2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl]amino}etanol,
 N⁴-(2-metoxetyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N⁶-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N⁴-[4-(diflorometoxy)phenyl]-N⁶-(2-metoxetyl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-metoxyphenyl)-2-[2-(triflorometyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amin,
 N-(4-metylphenyl)-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amin,
 2-{[2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl]amino}etanol,
 2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin,
 5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[6-(triflorometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(2,2-difloro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-floro-2-(6-metoxy-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(2,2-difloro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin, và

N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-điamin

trong đó dạng của hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm muối, este, hydrat, solvat, chelat, clathrat, dạng đa hình, chất đồng phân lập thể, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang và chất hỗ biến của nó.

8. Hợp chất theo điểm 4 hoặc dạng của nó được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin,

2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin,

N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4,6-điamin,

2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin,

N-[4-(triflorometoxy)phenyl]-2-[2-(triflorometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4,6-điamin,

2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin,

N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-điamin,

N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4,6-điamin,

2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin,

N-[4-(điflorometoxy)phenyl]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-điamin,

2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin,

2-(5,6-đifloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-điamin,

2-(2-xyclopropyl-6-floroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(triflorometyl)phenyl]-2-(2,5,6-trimetyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-5-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 [3-(4-amino-6-{[4-(triflorometyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-6-floroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]metanol,
 2-(6-bromo-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2,6-dimetyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-etyl-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-floro-4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-ethenyl-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-fluoro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-chloro-2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-cloro-2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,

2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-4,6-difloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-2-(2-etyl-4,6-difloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-4,6-difloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(5,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(4-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floro-2-(2-metyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyklopropyl-4-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-xyclopropyl-4-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-xyclopropyl-4-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)-3-florophenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-(2-etyl-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,

N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[2-(diflorometyl)-6-floro-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(metylsulfanyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-[2-(1-metylxcyclopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-2-[2-(1-metylxcyclopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-[2-(metoxymetyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-[2-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-[2-(diflorometyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-xyclopropyl-6-floro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,

5-floro-2-(2-metyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometyl)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,

N-(4-clorophenyl)-2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-N-(4-metoxiphenyl)-2-(2-metylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(4,6-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(5,7-difloro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometil)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-metoxi-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometil)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(6-metoxi-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-metoxi-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(triflorometoxi)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(diflorometoxi)phenyl]-5-floro-2-(6-metoxi-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-metoxi-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-metoxi-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(6-floro-2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 5-floro-2-(2-metyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,

5-floro-N-(4-metoxyphenyl)-2-(2-metyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxyphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(diflorometoxy)phenyl]-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-amino-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-cloro-3-florophenyl)-5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-cloro-3-florophenyl)-5-floro-2-(2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-cloro-3-florophenyl)-5-floro-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metoxyphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-[4-(dimetylamino)phenyl]-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-cloro-3-florophenyl)-2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(6-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxyphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,

2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-cloro-3-florophenyl)-2-(2-etyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-(4-metoxiphenyl)pyrimidin-4,6-diamin,
 2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floro-N-[4-(triflorometoxy)phenyl]pyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-clorophenyl)-2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin,
 N-(4-cloro-3-florophenyl)-2-(2-xyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-floropyrimidin-4,6-diamin, và
 5-floro-2-(5-floro-2-metyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-metylphenyl)pyrimidin-4,6-diamin.

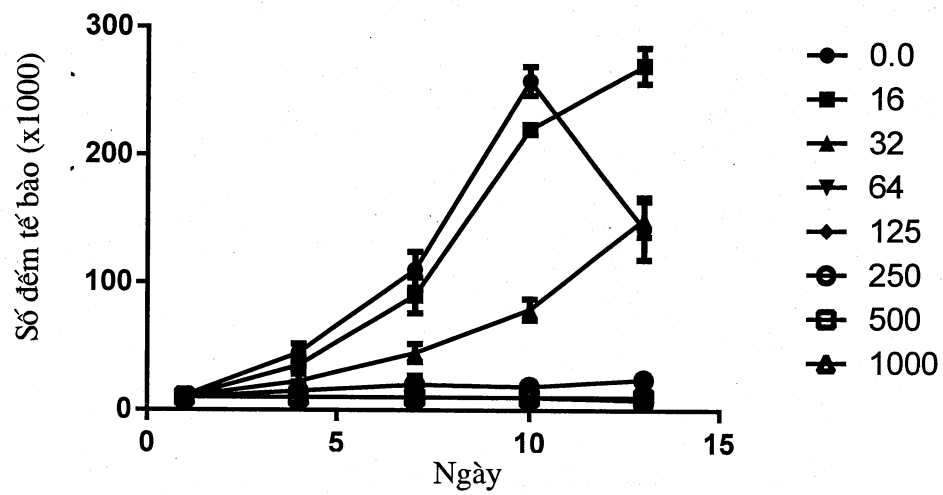


Fig.1

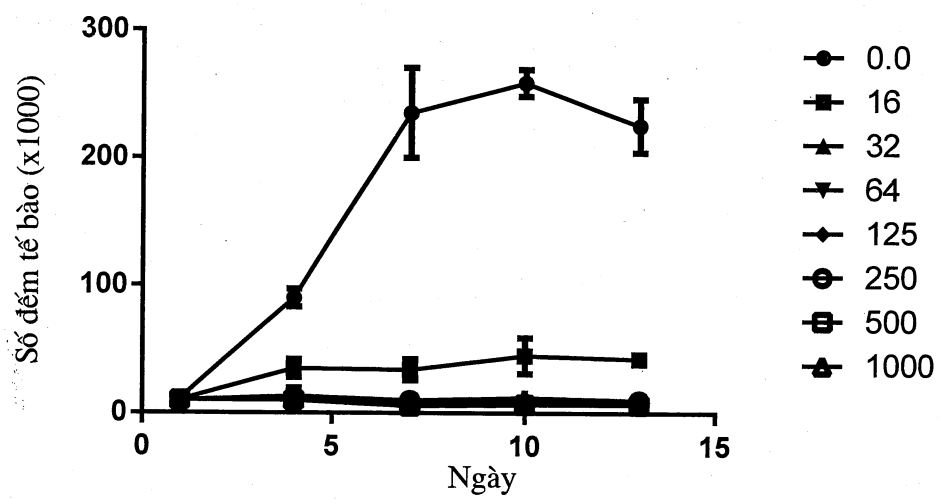


Fig.2

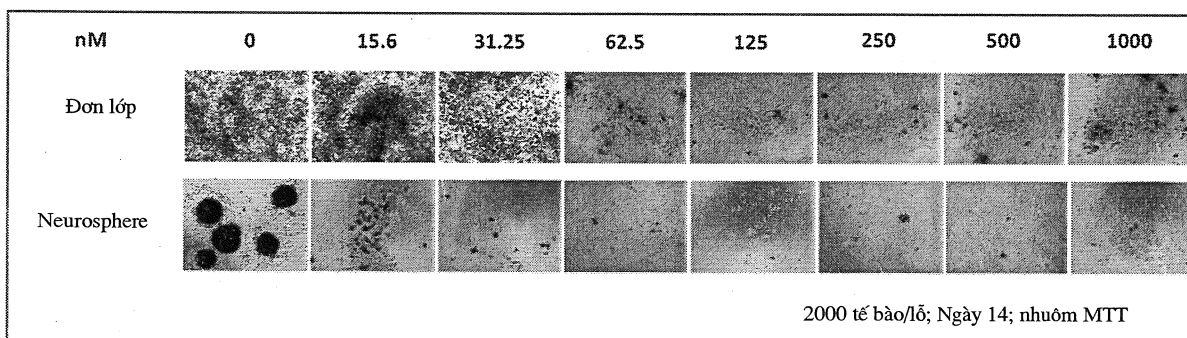


Fig.3

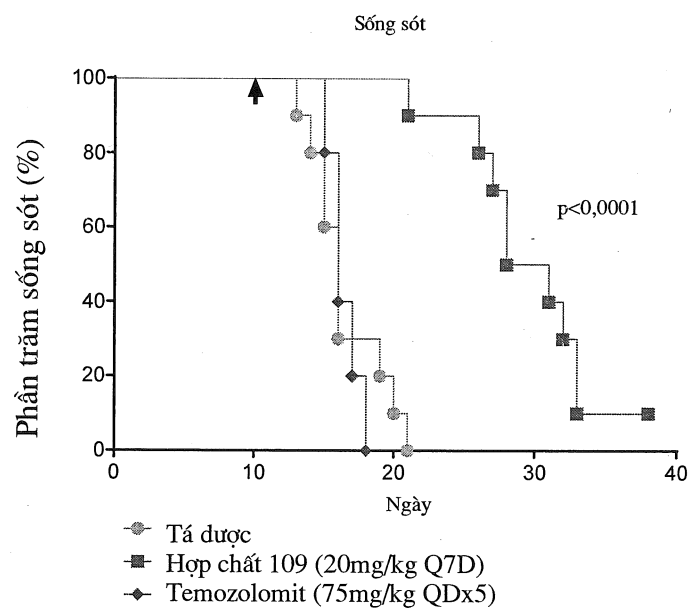


Fig.4