(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) **1-0032870**

(51)[8] **C07D 401/04**; C07D 403/04; A61K 31/4439; A61K 31/497

(13) **B**

(21) 1-2018-01225
(22) 31/08/2016
(86) PCT/KR2016/009743 31/08/2016
(87) WO2017/039331 09/03/2017
(30) 62/212,520 31/08/2015 US
(45) 25/08/2022 413
(43) 25/12/2018 369A
(73) DONG-A SOCIO HOLDINGS CO., LTD. (KR)
64, Cheonho-daero, Dongdaemun-gu, Seoul 02587, Republic of Korea
(72) KIM, Myeong-Seop (KR); KIM, Sumin (KR); KIM, Jin Kwan (KR); KIM, Hadong (KR); RYU, Ki Moon (KR); PARK, Seong Jin (KR); PARK, Taesun (KR); SHEEN, Joon-Ho (KR); YOON, Taeyoung (KR); JANG, Mi Yeon (KR).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

# (54) HỢP CHẤT HETEROARYL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng, chất đồng phân lập thể của chúng, chất đồng phân đối ảnh của chúng, hoặc muối dược dụng, mà có khả năng điều biến hoạt tính của Mer tyrosin kinaza thụ thể (Mer receptor tyrosine kinase - MERTK). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm của chúng, phương pháp điều chế hợp chất này. Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế MERTK có hiệu lực rõ rệt, bằng cách đó có tiềm năng đáng chú ý để can thiệp dược đối với bệnh ung thư và bệnh khác bất kỳ có liên quan đến sự điều hòa giảm MERTK.

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng mới có hoạt tính ức chế Mer kinaza, chất đồng phân lập thể của chúng, chất đồng phân đối ảnh của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, dược phẩm có chứa chúng. Các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để điều trị bệnh sử dụng dược phẩm này.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Tyrosin kinaza thụ thể xuyên màng (RTK) có chứa họ được bảo toàn về mặt tiến hóa của các protein có liên quan về mặt cấu trúc. Gen Mer là thành viên của họ kinaza thụ thể Tyro3/Axl/Mer (TAM) và tiền gen gây ung thư. Sự biểu hiện và hoạt tính bất thường của nó được phát hiện thấy có liên quan đến bệnh ung thư ở người chẳng hạn như u tuyến tuyến yên, u lympho tế bào vỏ, và bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính tế bào T.

Vị trí liên kết ATP tương tự đối với tất cả các protein kinaza. Vì lí do này, thách thức hiện nay là tìm ra chất ức chế đặc hiệu với Mer. Hợp chất 52, purin được thế ba lần 2,6,9 chiếm giữ vị trí liên kết ATP, thực sự là phân tử đầu tiên được phát hiện thấy ức chế thành công Mer (J Struct Biol. 2009 Feb; 165(2): 88-96). Tuy nhiên, chất ức chế này có hiệu lực hạn chế và thiếu tính chọn lọc. Sau này, một vài hợp chất đã được công bố chủ yếu bằng cách cải biến Hợp chất 52 bao gồm UNC-569, UNC-1062, và UNC-2025 (ACS Med Chem Lett. 2012 Feb 9;3(2):129-134, Eur J Med Chem. 2013 Jul;65:83-93, J Med Chem. 2014 Aug 28;57(16):7031-41).

Mục đích của sáng chế là đề xuất chất phản ứng và phương pháp điều hòa tyrosin kinaza thụ thể Mer. Mục đích này và các mục đích khác của sáng chế được đề xuất bởi một hoặc nhiều phương án được mô tả dưới đây.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vấn đề kỹ thuật

Một vài chất ức chế Mer kinaza đã được mô tả trước đây, nhưng chúng có các gốc khác trên giá đỡ từ sáng chế. Chất ức chế Mer kinaza hiệu lực cao và chọn lọc dựa trên các giá đỡ aminopyriđin hoặc aminopyrimiđin được mô tả.

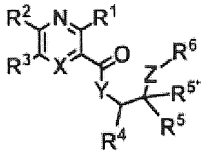
Sáng chế đề cập đến hợp chất có khả năng ức chế hoạt tính của Mer, hợp chất này hữu dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư và các bệnh liên quan đến miễn dịch khác chẳng hạn như sự nhiễm khuẩn và sự nhiễm trùng.

Giải pháp kỹ thuật

Chất ức chế Mer kinaza mới

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng được thể hiện bằng Công thức I sau đây, chất đồng phân lập thể của chúng, chất đồng phân đối ảnh của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng:

[Công thức I]



trong đó:

X là $CR^7$, hoặc N;

Y là $CHR^8$, $NR^8$, hoặc O;

Z là $CH_2$, $CH_2O$, C(=O), C(=O)O, C(=O)NH, $NR^8$, NHC(=O), O hoặc O(C=O);

$R^1$ là H, halogen, $C_{1-3}$ alkyl, $NHR^8$ hoặc $OR^8$;

$R^2$ là H, halogen, $C_{1-4}$ alkyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroxyclyl hoặc -L-aryl, mà $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroxyclyl hoặc -L-aryl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $R^9$;

$R^3$ là H, halogen, CN, $C_{1-3}$ alkyl, xycloalkenyl, $C_{2-6}$ alkenyl, aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, hoặc $C_{1-2}$alkylheteroxyclyl mà aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, hoặc $C_{1-2}$ alkylheteroxyclyl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $R^9$;

mỗi $R^4$ và $R^5$ độc lập là H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, $C_{3-10}$ xycloalkyl, C(=O) $R^6$, $C_{1-2}$ alkylaryl, aryl; hoặc

$R^4$ và $R^5$ có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng mạch vòng hoặc vòng dị vòng có 3-7 cạnh chứa 1 hoặc 2 trong số $NR^8$, O hoặc S, và vòng mạch vòng hoặc dị vòng có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 halogen, $C_{1-4}$ alkyl hoặc $C_{1-4}$ alkoxy;

$R^{5'}$ là H hoặc $R^5$ và $R^{5'}$ có thể được kết hợp với nhau để tạo thành carbonyl;

$R^6$ là H, $C_{1-4}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, $-NR^{15}R^{16}$, aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroxyclyl, $C_{1-2}$alkylbiaryl, -L-aryl hoặc -L-biaryl, mà $C_{1-4}$ alkyl, aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylbiaryl, -L-aryl hoặc -L-biaryl, có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $R^9$;

$R^7$ là H, halogen hoặc $C_{1-3}$ alkyl;

$R^8$ là H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-4}$ floalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{1-3}$ alkylaryl hoặc $C(=O)R^{10}$ mà $C_{1-6}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $R^9$;

khi Z là $NR^8$, $R^8$ và $R^6$ có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng dị vòng có 3-7 cạnh có chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại N hoặc từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại O;

$R^9$ là halogen, hyđroxyl, -CN, $-NO_2$, -COOH, -(C=O)H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-NR^{15}R^{16}$, -L-$NR^{15}R^{16}$, -L-$COOR^{17}$, -L-alkyl, -L-$C_{3-10}$ xycloalkyl, -L-heteroxyclyl, -L-heteroaryl, hoặc -L-aryl mà $C_{1-6}$ alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, -L-alkyl, -L-$C_{3-10}$ xycloalkyl, -L-heteroxyclyl, -L-heteroaryl, hoặc -L-aryl có thể được thế bằng halogen, hyđroxyl, -CN, $-NR^{15}R^{16}$, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, aryl, heteroxyclyl, -L-heteroxyclyl, hoặc $-(CH_2)_l$-C(=O)-$NR^{15}R^{16}$;

$R^{10}$ là $C_{1-3}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl;

mỗi $R^{15}$ và $R^{16}$ độc lập là H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc $SO_2R^{17}$;

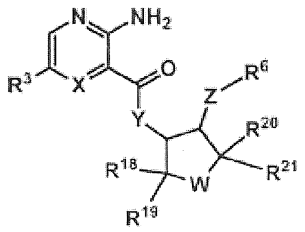
$R^{17}$ là H, $C_{1-3}$alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl;

L là $C_{1-3}$ alkyl, $C_{1-3}$ alkylO, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_l-C(=O)-(CH_2)_m-$, $C(=O)O$, $-(CH_2)_l-C(=O)NH-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_l-NHC(=O)-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_l-NH-(CH_2)_m-$, $NR^8$, $-NH-C(=O)-CR^{15}R^{16}-NH-C(=O)-$, NHC(=O), O, O(C=O) S, S(=O), hoặc $SO_2$; và

mỗi l và m độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2.

Theo phương án thứ hai của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng được thể hiện bằng công thức I được thể hiện bằng Công thức Ia sau đây:

[Công thức Ia]




trong đó

X là CH, hoặc N;

Y là $NR^8$, hoặc O;

W là $CH_2$, $(CH_2)_2$, $NR^{11}$, hoặc O;

Z là $CH_2$, $CH_2O$, C(=O), C(=O)O, C(=O)NH, $NR^8$, NHC(=O), O hoặc O(C=O);

$R^3$ là H, halogen, CN, $C_{1-3}$ alkyl, xycloalkenyl, $C_{2-6}$ alkenyl, aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, hoặc $C_{1-2}$alkylheteroxyclyl mà aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, hoặc $C_{1-2}$ alkylheteroxyclyl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $R^9$;

$R^6$ là H, $C_{1-4}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, $-NR^{15}R^{16}$, aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroxyclyl, $C_{1-2}$alkylbiaryl, -L-aryl hoặc -L-biaryl, mà $C_{1-4}$ alkyl, aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylbiaryl, -L-aryl hoặc -L-biaryl, có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $R^9$;

$R^8$ là H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-4}$ floalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{1-3}$ alkylaryl hoặc $C(=O)R^{10}$ mà $C_{1-6}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $R^9$;

khi Z là $NR^8$, $R^8$ và $R^6$ có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng dị vòng có 3-7 cạnh có chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại N hoặc từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại O;

$R^9$ là halogen, hyđroxyl, -CN, $-NO_2$, -COOH, $-(C=O)H$, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-NR^{15}R^{16}$, $-L-NR^{15}R^{16}$, $-L-COOR^{17}$, -L-alkyl, $-L-C_{3-10}$ xycloalkyl, -L-heteroxyclyl, -L-heteroaryl, hoặc -L-aryl mà $C_{1-6}$ alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, -L-alkyl, $-L-C_{3-10}$ xycloalkyl, -L-heteroxyclyl, -L-heteroaryl, hoặc -L-aryl có thể được thế bằng halogen, hyđroxyl, -CN, $-NR^{15}R^{16}$, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, aryl, heteroxyclyl, -L-heteroxyclyl, hoặc $-(CH_2)_l-C(=O)-NR^{15}R^{16}$;

$R^{10}$ là $C_{1-3}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl;

$R^{11}$ là H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-4}$ floalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{1-3}$ alkylaryl hoặc $C(=O)R^{10}$ mà $C_{1-6}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $R^9$;

mỗi $R^{15}$ và $R^{16}$ độc lập là H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc $SO_2R^{17}$;

$R^{17}$ là H, $C_{1-3}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl;

từ $R^{18}$ đến $R^{21}$ là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập là H hoặc halogen; hoặc

$R^{18}$ và $R^{19}$; hoặc $R^{20}$ và $R^{21}$ có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng mạch vòng hoặc vòng dị vòng có 3-7 cạnh chứa 1 hoặc 2 trong số $NR^8$, O hoặc S, và vòng mạch vòng hoặc dị vòng có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 halogen, $C_{1-4}$ alkyl hoặc $C_{1-4}$ alkoxy;

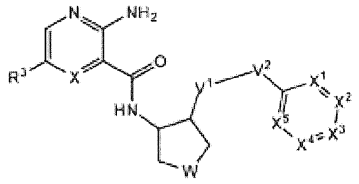
L là $C_{1-3}$ alkyl, $C_{1-3}$ alkylO, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_l-C(=O)-(CH_2)_m-$, $C(=O)O$, $-(CH_2)_l-C(=O)NH-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_l-NHC(=O)-(CH_2)_m-$, -

$(CH_2)_l$-NH-$(CH_2)_m$-, $NR^8$, -NH-C(=O)-$CR^{15}R^{16}$-NH-C(=O)- NHC(=O), O, O(C=O) S, S, S(=O), hoặc $SO_2$; và

mỗi l và m độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2.

Theo phương án thứ ba của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng được thể hiện bằng công thức I được thể hiện bằng Công thức Ib sau đây:

[Công thức Ib]



trong đó

X là CH, hoặc N;

W là $CH_2$, $NR^{11}$, hoặc O;

mỗi $V^1$ và $V^2$ độc lập là $CR^{13}R^{13'}$, $NR^{13}$, hoặc O;

ít nhất là một trong số $V_1$ và $V_2$ là $CR^{13}R^{13'}$;

từ $X^1$ đến $X^5$ là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm này độc lập là $CR^{14}$ hoặc N;

ít nhất là một trong số từ $X^1$ đến $X^5$ là $CR^{14}$;

$R^3$ là H, halogen, CN, $C_{1-3}$ alkyl, xycloalkenyl, $C_{2-6}$ alkenyl, aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, hoặc $C_{1-2}$alkylheteroxyclyl mà aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, hoặc $C_{1-2}$ alkylheteroxyclyl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $R^9$;

$R^9$ là halogen, hyđroxyl, -CN, $-NO_2$, -COOH, -(C=O)H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-NR^{15}R^{16}$, -L-$NR^{15}R^{16}$, -L-$COOR^{17}$, -L-alkyl, -L-$C_{3-10}$ xycloalkyl, -L-heteroxyclyl, -L-heteroaryl, hoặc -L-aryl mà $C_{1-6}$ alkyl, $C_{2-6}$alkenyl, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, -L-alkyl, -L-$C_{3-10}$ xycloalkyl, -L-

heteroxyclyl, -L-heteroaryl, hoặc -L-aryl có thể được thế bằng halogen, hyđroxyl, -CN, $-NR^{15}R^{16}$, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, aryl, heteroxyclyl, -L-heteroxyclyl, hoặc $-(CH_2)_l-C(=O)-NR^{15}R^{16}$;

$R^{10}$ là $C_{1-3}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl;

$R^{11}$ là H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-4}$ floalkyl, $C_{1-4}$ hyđroxyalkyl, $C_{1-3}$ alkylaryl hoặc $C(=O)R^{10}$ mà $C_{1-6}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $R^9$;

mỗi $R^{13}$ và $R^{13'}$ độc lập là H, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{2-3}$ hyđroxyalkyl;

mỗi $R^{14}$ độc lập được chọn từ H, halogen, hyđroxyl, -CN, $-NO_2$, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-NR^{15}R^{16}$, -L-alkyl, -L-heteroxyclyl, -L-heteroaryl, hoặc -L-aryl mà $C_{1-6}$ alkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $R^9$; hoặc các nhóm liền kề trong số nhiều $R^{14}$ được liên kết với nhau để tạo thành vòng mạch vòng hoặc vòng dị vòng có 3-7 cạnh chứa 1 hoặc 2 trong số $NR^{11}$ O hoặc S, và vòng mạch vòng hoặc dị vòng có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 halogen, $C_{1-4}$ alkyl hoặc $C_{1-4}$ alkoxy;

mỗi $R^{15}$ và $R^{16}$ độc lập là H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc $SO_2R^{17}$;

$R^{17}$ là H, $C_{1-3}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl;

L là $C_{1-3}$ alkyl, $C_{1-3}$ alkylO, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_l-C(=O)-(CH_2)_m-$, C(=O)O, $-(CH_2)_l-C(=O)NH-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_l-NHC(=O)-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_l-NH-(CH_2)_m-$, $NR^8$, $-NH-C(=O)-CR^{15}R^{16}-NH-C(=O)-$, NHC(=O), O, O(C=O) S, S, S(=O), hoặc $SO_2$; và

mỗi l và m độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2.

Trong bản mô tả này, halogen có thể là flo, clo, brom hoặc iot.

Trong bản mô tả này, alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và số lượng nguyên tử cacbon của chúng không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 6. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm pentyl, nhóm hexyl, và nhóm tương tự, hoặc chuỗi phân nhánh của chúng, nhưng không giới hạn ở đó.

Trong bản mô tả này, xycloalkyl không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, nhóm norbornyl, nhóm cứng rắn, và dạng tương tự, nhưng không giới hạn ở đó.

Trong bản mô tả này, alkoxy có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng. Số lượng nguyên tử cacbon của nhóm alkoxy không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 6. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, và dạng tương tự, nhưng không giới hạn ở đó.

Trong bản mô tả này, alkenyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và số lượng nguyên tử cacbon của chúng không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 6. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm vinyl, 1-propenyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-metyl-1-butenyl, 1,3-butađienyl, và dạng tương tự, nhưng không giới hạn ở đó.

Trong bản mô tả này, aryl có thể là đơn vòng, hoặc đa vòng và số lượng nguyên tử cacbon không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến 60. Các ví dụ cụ thể của nhóm aryl bao gồm nhóm thơm đơn vòng, chẳng hạn như nhóm phenyl và nhóm thơm đa vòng, chẳng hạn như nhóm naphtyl, nhóm anthraxenyl, nhóm phenanthrenyl, nhóm pyrenyl, nhóm perylenyl, nhóm tetraxenyl, nhóm chrysenyl, nhóm florenyl, nhóm axenaphthaxenyl, nhóm triphenylen, và nhóm fluoranthen, và nhóm tương tự, nhưng không giới hạn ở đó.

Trong bản mô tả này, biaryl có thể là hai hoặc hơn hai đơn vòng và/hoặc đa vòng được liên kết với nhau.

Trong bản mô tả này, aryl trong alkylaryl và biaryl giống như các ví dụ đã mô tả ở trên của nhóm aryl.

Trong bản mô tả này, dị vòng hoặc heteroaryl bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, ví dụ như, nhóm dị vòng bao gồm một hoặc nhiều O, N, S, Si, Se và nguyên tử tương tự. Ví dụ về nhóm dị vòng bao gồm nhóm thiophen, nhóm furan, nhóm pyrol, nhóm imiđazol, nhóm thiazol, nhóm oxazol, nhóm oxađiazol, nhóm triazol, nhóm pyriđyl, nhóm bipyriđyl, nhóm triazin, nhóm acriđyl, nhóm pyriđazin,

nhóm pyroliđin, nhóm morpholin, nhóm piperazin, nhóm piperiđin, nhóm tetrahyđrofuran, nhóm pyrazol, nhóm quinolinyl, nhóm isoquinolin, nhóm inđol, nhóm carbazol, nhóm benzoxazol, nhóm benzimiđazol, nhóm benzothiazol, nhóm benzocarbazol, nhóm benzothiophen, nhóm đibenzothiophen, nhóm benzofuranyl, nhóm phenanthrolin, nhóm đibenzofuranyl, và dạng tương tự, nhưng không giới hạn ở đó.

Trong bản mô tả này, nhóm "liền kề" có thể có nghĩa là phần tử thế được thế bằng nguyên tử được liên kết trực tiếp với nguyên tử mà phần tử thế tương ứng được thế trong đó, phần tử thế này bố trí gần nhất về mặt không gian đối với phần tử thế tương ứng, hoặc phần tử thế khác được thế bằng nguyên tử mà phần tử thế tương ứng được thế trong đó. Ví dụ như, hai phần tử thế được thế ở vị trí ortho trong vòng benzen và hai phần tử thế được thế bằng cùng một cacbon trong vòng béo có thể được hiểu là các nhóm "liền kề" với nhau.

Trong bản mô tả này, vòng mạch vòng hoặc vòng dị vòng tạo thành bằng cách liên kết hai hoặc hơn hai $R^{14}$ có chứa xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, dị vòng, heteroaryl. Theo phương án thứ tư của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng được thể hiện bằng công thức I được thể hiện bằng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất sau đây.

| | |
|---|---|
| Ví dụ 1 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 2 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 3 | 2-amino-N-(trans-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 4 | 2-amino-N-((1R,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 5 | 2-amino-N-(cis-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 6 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((2-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 7 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 8 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 9 | 2-amino-N-(trans-2-((4-etylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 10 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-isopropylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 11 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 12 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 13 | 2-amino-N-(trans-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 14 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 15 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,6-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 16 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,5-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 17 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,5-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 18 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 19 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etyl-3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 20 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đietylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 21 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 22 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-propylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 23 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-xyclopentylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 24 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-isopropylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 25 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-(prop-1-en-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 26 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-xyclopropylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 27 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-xyclobutylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 28 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etynylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 29 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 30 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-nitrobenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 31 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-xyanobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 32 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-hyđroxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 33 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metyloxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 34 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-metoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 35 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 36 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 37 | 2-amino-N-(trans-2-((3,5-đimetoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 38 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-đimetoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 39 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-phenoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 40 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzo[d][1,3]đioxol-5-ylmetoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 41 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(metylthio)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 42 | metyl 3-((((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamiđo)xyclopentyl)oxy)metyl)benzoat |
| Ví dụ 43 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-clobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 44 | 2-amino-N-(trans-2-((3-clobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 45 | 2-amino-N-(trans-2-((4-clobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 46 | 2-amino-N-(trans-2-((3,4-điclobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 47 | 2-amino-N-(trans-2-((2-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 48 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1- |

| | |
|---|---|
| | metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 49 | 2-amino-N-(trans-2-((4-bromo-2-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 50 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(trans-2-((2,4,5-triflobenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 51 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-bromobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 52 | 2-amino-N-(trans-2-((3-bromo-4-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 53 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-bromo-4-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 54 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(1-(4-bromophenyl)etoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 55 | metyl (3-((((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamiđo)xyclopentyl)oxy)metyl)benzoyl)glyxinat |
| Ví dụ 56 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-((2-hyđroxyetyl)carbamoyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 57 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperiđin-4-carboxamiđo)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 58 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-((S)-2-aminopropanamiđo)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 59 | N-((1S,2S)-2-((3-((S)-2-axetamiđopropanamiđo)benzyl)oxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 60 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-(3-aminopropanamiđo)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 61 | N-((1S,2S)-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 62 | N-((1S,2S)-2-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 63 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(naphtalen-2-ylmetoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 64 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(qninolin-8-ylmetoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 65 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((2',3',4',5'-tetrahyđro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 66 | N-(trans-2-([1,1'-biphenyl]-2-ylmetoxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 67 | N-((1S,2S)-2-([1,1'-biphenyl]-3-ylmetoxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 68 | N-((1S,2S)-2-([1,1'-biphenyl]-4-ylmetoxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 69 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-hyđroxyxyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 70 | 2-amino-N-(cis-2-hyđroxyxyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 71 | N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-2-(etylamino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 72 | N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-2-((3,4-đimetylbenzyl)amino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 73 | 2-amino-N-((6R,7S)-6-(benzyloxy)-1,4-đioxaspiro[4,4]nonan-7-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 74 | 2-amino-N-(trans-2-(benzyloxy)xyclohexyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 75 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclohexyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 76 | 2-amino-N-(trans-2-(benzyl(metyl)amino)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 77 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(phenoxymetyl)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 78 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylphenoxy)metyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 79 | 2-amino-N-(trans-2,2-điflo-5-(phenoxymetyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 80 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(((2,3-đihyđro-1H-inđen-5-yl)oxy)metyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 81 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4,5-trimetylphenoxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 82 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-(đimetylamino)phenoxy)metyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 83 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperiđin-1-carbonyl)phenoxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 84 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-phenoxyphenoxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 85 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((benzyloxy)metyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 86 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(((4'- |

| | |
|---|---|
| | ((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 87 | (1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinat |
| Ví dụ 88 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2R)-2-phenetylxyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 89 | 2-amino-N-(trans-4-(benzyloxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 90 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(trans-4-morpholinotetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 91 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(trans-4-(pyroliđin-1-yl)tetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 92 | 2-amino-N-(cis-4-hyđroxytetrahyđrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 93 | 2-amino-N-(4-(benzyloxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 94 | 2-amino-N-(trans-4-(benzyloxy)-1-isopropylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 95 | (R)-2-amino-N-(2-(benzyloxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 96 | (S)-2-amino-N-(2-(benzyloxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 97 | (S)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 98 | (R)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 99 | 2-amino-N-(1-(benzyloxy)-2-metylpropan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 100 | (R)-2-amino-N-(1-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 101 | (S)-2-amino-N-(2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 102 | (R)-2-amino-N-(1-((4-clobenzyl)oxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 103 | (S)-2-amino-N-(2-((4-clobenzyl)oxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 104 | (R)-2-amino-N-(1-((3,4-điclobenzyl)oxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 105 | (S)-2-amino-N-(2-((3,4-điclobenzyl)oxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 106 | (R)-2-amino-N-(1-((3-metoxybenzyl)oxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 107 | (S)-2-amino-N-(2-((3-metoxybenzyl)oxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 108 | (R)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)butan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 109 | (S)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-3-metylbutan-2-yl)-5-(1- |

| | |
|---|---|
| | metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 110 | (R)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-3-metylbutan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 111 | (S)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-4-metylpentan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 112 | (R)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-4-metylpentan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 113 | (R)-2-amino-N-(2-(benzyloxy)-1-xyclohexyletyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 114 | (R)-2-amino-N-(1-xyclohexyl-2-hyđroxyetyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 115 | (S)-2-amino-N-(2-(benzyloxy)-1-phenyletyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 116 | (R)-2-amino-N-(2-(benzyloxy)-1-phenyletyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 117 | (S)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-3-phenylpropan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 118 | (R)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-3-phenylpropan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 119 | (R)-2-amino-N-(1-(xyclobutylmetoxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 120 | metyl N-(2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinoyl)-O-benzyl-L-serinat |
| Ví dụ 121 | metyl N-(2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinoyl)-O-benzyl-L-threoninat |
| Ví dụ 122 | 2-amino-N-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 123 | 2-amino-N-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(propylamino)butan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 124 | 2-amino-N-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-1-(xyclopentylamino)-1-oxobutan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 125 | 2-amino-N-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)butan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 126 | benzyl (2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinoyl)-L-alaninat |
| Ví dụ 127 | benzyl (2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinoyl)-L-valinat |
| Ví dụ 128 | benzyl (2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinoyl)-L-serinat |
| Ví dụ 129 | 3-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxamit |
| Ví dụ 130 | 3-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxamit |
| Ví dụ 131 | (S)-3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1,2,3,4-tetrahyđronaphtalen-1-yl)pyrazin-2-carboxamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 132 | 3-amino-N-(trans-4-(benzyloxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxamit |
| Ví dụ 133 | 3-amino-N-(cis-4-(benzyloxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxamit |
| Ví dụ 134 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 135 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 136 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(metylamino)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 137 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(đimetylamino)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 138 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((đimetylamino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 139 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 140 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hyđroxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 141 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hyđroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 142 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(hyđroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 143 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(aminometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 144 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(aminometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 145 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-aminoetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 146 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-metylpiperazin-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 147 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 148 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(6- |

| | |
|---|---|
| | (4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 149 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-(piperazin-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 150 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-(4-metylpiperazin-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 151 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 152 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morpholin-4-carbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 153 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-etyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 154 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(xyanometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 155 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-carbamoyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 156 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 157 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flo-4'-((cis-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 158 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 159 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2-clo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-111-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 160 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flo-4'-((cis-4-(2-hyđroxyetyl)-3,5-đimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 161 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 162 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 163 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(1- |

| | |
|---|---|
| | (1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 164 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2R)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 165 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1R,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 166 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclohexyl)nicotinamit |
| Ví dụ 167 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 168 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 169 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hyđroxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 170 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 171 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hyđroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 172 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 173 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((2-hyđroxyetyl)amino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 174 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 175 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3,3-điflopiperiđin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 176 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperiđin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 177 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(piperazin-1-ylmetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 178 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-phenylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 179 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 180 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 181 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 182 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hyđroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 183 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 184 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-xyclopropylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 185 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 186 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3,4-đimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 187 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-2,4-đimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 188 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-etyl-4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 189 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,5-đimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 190 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 191 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((trans-2,5-đimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 192 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(((2R,5S)-2,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 193 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 194 | 3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4- |

| | |
|---|---|
| | metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)pyrazin-2-carboxamit |
| Ví dụ 195 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-flo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 196 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-điflo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 197 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 198 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-metyl-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 199 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hyđroxy-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 200 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-nitro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 201 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-metoxy-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 202 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-clo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 203 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)pyriđin-3-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 204 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)pyriđin-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 205 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 206 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-clo-4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 207 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 208 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 209 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1- |

| | |
|---|---|
| | ((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 210 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 211 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-((3S,5R)-4-(2-hyđroxyetyl)-3,5-đimetylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 212 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-điflo-4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 213 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 214 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 215 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 216 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 217 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 218 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 219 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 220 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 221 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 222 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 223 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'- |

| | |
|---|---|
| | bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 224 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 225 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 226 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 227 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 228 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 229 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 230 | 6-amino-5'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 231 | 2-amino-5-clo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 232 | 2-amino-5-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 233 | 2-amino-5-xyano-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 234 | 2-amino-6-clo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 235 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 236 | 6-amino-5'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 237 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 238 | 6-amino-2'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 239 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metylpiperiđin-4-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4- |

| | |
|---|---|
| | yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 240 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-4-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 241 | metyl 2-(4-((4'-((((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamiđo)xyclopentyl)oxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)piperiđin-1-yl)axetat |
| Ví dụ 242 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-amino-2-oxoetyl)piperiđin-4-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 243 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 244 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(đimetylamino)propyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 245 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(đimetylamino)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 246 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(3-(đimetylamino)propoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 247 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metylpiperiđin-4-yl)oxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 248 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(đimetylamino)prop-1-yn-1-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 249 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(4-hyđroxybut-1-yn-1-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 250 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(5-hyđroxypent-1-yn-1-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 251 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(6-hyđroxyhex-1-yn-1-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 252 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)but-1-yn-1-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 253 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 254 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 255 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |

--

| | |
|---|---|
| Ví dụ 256 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-etylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 257 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-isopropylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 258 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-(pyroliđin-3-ylmetyl)piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 259 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 260 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-điclobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 261 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-(hyđroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 262 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-(((2-hyđroxyetyl)amino)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 263 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-((3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 264 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-xyanophenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 265 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-xyanophenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 266 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-(xyanometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 267 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-phenoxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 268 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-((1-metylpiperiđin-4-yl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 269 | 6-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6'-(hyđroxymetyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 270 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 271 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 272 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 273 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 274 | 2-amino-5-(3-flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 275 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 276 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-metylpiperazin-1-carhonyl)phenyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 277 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 278 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-((1-etylpiperiđin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 279 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 280 | 2-amino-5-(3-flo-4-((4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 281 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 282 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 283 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 284 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 285 | 2-amino-5-(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 286 | 2-amino-5-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 287 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-4-metylthiazol-5-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 288 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-(3-hyđroxytetrahyđrofuran-3-yl)-4-metylthiazol-5-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 289 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 290 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 291 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(morpholinometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 292 | 2-amino-5-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 293 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 294 | 6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4- |

| | |
|---|---|
| | đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-2'-metoxy-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 295 | 2-amino-5-(4-(đimetylamino)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 296 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-hyđroxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 297 | 2-amino-5-(3-aminophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 298 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(metylsulfonamiđo)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 299 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(hyđroxymetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 300 | 2-amino-5-(3-(aminometyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 301 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(3-hyđroxypropyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 302 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-((((1R,4S)-4-hyđroxyxyclohexyl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 303 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(((1-metylpiperiđin-4-yl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 304 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-((((S)-piperiđin-3-yl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 305 | axit 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)-5-hyđroxybenzoic |
| Ví dụ 306 | axit 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carhamoyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzoic |
| Ví dụ 307 | 2-amino-5-(4-aminophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 308 | axit 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)benzoic |
| Ví dụ 309 | axit 3-amino-5-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)benzoic |
| Ví dụ 310 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-metyl-S-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 311 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4- |

| | |
|---|---|
| | đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 312 | 2-amino-5-(3-amino-5-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 313 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hyđroxymetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 314 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-formylphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 315 | axit 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)benzoic |
| Ví dụ 316 | axit 3-(4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)phenyl)propanoic |
| Ví dụ 317 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-hyđroxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 318 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((1-metylpiperiđin-4-yl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 319 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(đimetylcarbamoyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 320 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(((1-metylpiperiđin-4-yl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 321 | 6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-6'-(hyđroxymetyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 322 | axit 2-amino-4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)benzoic |
| Ví dụ 323 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hyđroxymetyl)-3-metoxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 324 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-flo-4-(hyđroxymetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 325 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-flo-4-((4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 326 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(1-hyđroxyetyl)phenyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 327 | 2-amino-5-(4-((3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 328 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 329 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylhemyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((((1-metylpiperiđin-4-yl)metyl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 330 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-metyl-4-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 331 | 2-amino-5-(3-amino-4-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 332 | 2-amino-5-(3-amino-4-((4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 333 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hyđroxymetyl)-3-metylphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 334 | 2-amino-5-(3-clophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 335 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(m-tolyl)nicotinamit |
| Ví dụ 336 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3,5-đimetylphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 337 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-morpholinopyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 338 | 2-amino-5-(4-((4-aminopiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 339 | 2-amino-5-(4-((3-aminopiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 340 | 2-amino-5-(4-((3-aminopyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 341 | 2-amino-5-(4-((3-aminopyroliđin-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 342 | 2-amino-5-(4-((3-aminopyroliđin-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 343 | 2-amino-5-(3-((3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 344 | 2-amino-5-(3-((3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)-4- |

| | |
|---|---|
| | metoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 345 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-hyđroxyazetiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 346 | 2-amino-5-(4-(((R)-3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 347 | 2-amino-5-(4-(((S)-3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 348 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(((R)-3-hyđroxypyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 349 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(((S)-3-hyđroxypyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 350 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 351 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-hyđroxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 352 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-hyđroxy-3-metoxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 353 | 2-amino-5-(3,4-đimetoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 354 | amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(pyroliđin-1-yl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 355 | 2-amino-5-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 356 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hyđroxymetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 357 | 2-amino-5-(4-((3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 358 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-hyđroxypyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 359 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(piperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 360 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 361 | 3-amino-N-((1S,2S)-2-(henzyloxy)xyclopentyl)-6-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carhoxamit |
| Ví dụ 362 | (S)-3-amino-6-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1,2,3,4-tetrahyđronaphtalen-1-yl)pyrazin-2-carhoxamit |
| Ví dụ 363 | 2-amino-5-(4-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 364 | 2-amino-5-(3,4-điflophenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 365 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-(triflometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 366 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 367 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 368 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 369 | 2-amino-5-(4-(hyđroxymetyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 370 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(m-tolyl)nicotinamit |
| Ví dụ 371 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-phenylnicotinamit |
| Ví dụ 372 | 2-amino-5-(4-hyđroxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 373 | 2-amino-5-(4-clo-3-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 374 | 2-amino-5-metyl-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 375 | 6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 376 | 2-amino-5-(4-metoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 377 | 6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)- |

| | |
|---|---|
| | [1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,4'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 378 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 379 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-(morpholinometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 380 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 381 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-morpholinophenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 382 | 2-amino-5-(xyclohex-1-en-1-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 383 | 2-amino-5-(3,4-đimetoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 384 | 6-amino-2',6'-điflo-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,4'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 385 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-metylthiophen-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 386 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 387 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-(1,1,2,2-tetrafloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 388 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 389 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-(hyđroxymetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 390 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 391 | 2-amino-5-(4-carbamoylphenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 392 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(m-tolyl)nicotinamit |
| Ví dụ 393 | axit 4-(6-amino-5-(((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)carbamoyl)pyriđin-3- |

| | |
|---|---|
| | yl)benzoic |
| Ví dụ 394 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-phenylnicotinamit |
| Ví dụ 395 | 6-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-[3,4'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 396 | 6-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 397 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-vinylnicotinamit |
| Ví dụ 398 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-flophenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 399 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-formylphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 400 | 2-amino-5-(4-xyanophenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 401 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-(metylsulfonamiđo)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 402 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-phenoxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 403 | 5-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 404 | 2-amino-5-(4-(benzyloxy)phenyi)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 405 | 2-amino-5-(4-(đimetylamino)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 406 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(quinolin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 407 | 2-amino-5-(benzofuran-2-yl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 408 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(naphtalen-1-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 409 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-(triflometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 410 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(2,4,5-triflophenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 411 | 2-amino-5-(4-(xyanometyl)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 412 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4- |

| | |
|---|---|
| | metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 413 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 414 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-(benzyloxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 415 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 416 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 417 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-flobenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 418 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4-clo-3-etylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 419 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-((1-metylpiperiđin-4-yl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 420 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-((4-metylxyclohexyl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 421 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-(4-metylpiperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 422 | 2-amino-5-(4-(đimetylcarbamoyl)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 423 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-((4-metylpiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 424 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-(morpholinometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 425 | 2-amino-5-(4-((3,3-điflopiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 426 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-metyl pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 427 | 2-amino-N-((3S,4S)-1-benzyl-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 428 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-(3-phenylpropyl)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 429 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-phenetylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 430 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1- |

| | |
|---|---|
| | isobutylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 431 | 2-amino-N-((3S,4S)-1-butyl-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 432 | 2-amino-N-((3S,4S)-1-etyl-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 433 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 434 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 435 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-1-metyl-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 436 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 437 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-1-metyl-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 438 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 439 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-1-metyl-4-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 440 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 441 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 442 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 443 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 444 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 445 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1- |

| | |
|---|---|
| | yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 446 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 447 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 448 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 449 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 450 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4R)-4-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tctrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 451 | 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 452 | 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 453 | 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 454 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(trans-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 455 | 2-amino-N-(trans-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetraltytlrofuran-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 456 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-((4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)amino)nicotinamit |
| Ví dụ 457 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-(phenylamino)nicotinamit |
| Ví dụ 458 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)nicotinamit |

Dược phẩm có chứa chất ức chế Mer kinaza mới

Sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất dị vòng, chất đồng phân lập thể của chúng, chất đồng phân đối ảnh của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng cùng với chất mang dược dụng.

Chất mang dùng trong sáng chế có thể là chất mang thường được dùng trong lĩnh vực, và ví dụ của chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường, tinh bột, xenluloza vi tinh thể, lactoza (lactoza hyđrat), glucoza, đi-manitol, alginat, muối kim loại kiềm thổ, đất sét, polyetylen glycol, canxi phosphat đibazơ khan, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, theo phương án khác của sáng chế, dược phẩm có thể chứa chất phụ gia chẳng hạn như chất gắn kết, chất phân rã, chất làm trơn, chất điều chỉnh độ pH, chất chống oxy hóa, và chất tương tự.

Ví dụ về chất gắn kết có thể được sử dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tinh bột, xenluloza vi tinh thể, silic oxit phân tán cao, manitol, đi-manitol, sucroza, lactoza hyđrat, polyetylen glycol, polyvinylpyroliđon (poviđon), copolyme polyvinylpyroliđon (copoviđon), hypromelloza, hyđroxypropyl xenluloza, gôm tự nhiên, gôm tổng hợp, copoviđon, gelatin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về chất phân rã có thể được sử dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tinh bột hoặc tinh bột được cải biến chẳng hạn như natri tinh bột glyconat, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột được gelatin hóa sơ bộ; đất sét chẳng hạn như bentonit, montmorillonit, hoặc veegum; xenluloza chẳng hạn như xenluloza vi tinh thể, hyđroxypropylxenluloza hoặc carboxymetylxenluloza; algin chẳng hạn như natri alginat hoặc axit alginic; xenluloza được liên kết chéo chẳng hạn như croscarmelloza natri; gôm chẳng hạn như gôm guar hoặc gôm xanthan; polyme được liên kết chéo chẳng hạn như polyvinylpyroliđon được liên kết chéo (crospoviđon); chế phẩm sủi chẳng hạn như natri bicacbonat hoặc axit xitric; hoặc hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về chất làm trơn có thể được sử dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đá talc, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, natri lauryl sulfat, dầu thực vật được hyđro hóa, natri benzoat, natri stearyl fumarat, glyxeryl behenat,

glyxeryl monooleat, glyxeryl monostearat, glyxeryl palmitostearat, silic đioxit keo, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về chất điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất axit hóa chẳng hạn như axit axetic, axit ađipic, axit ascorbic, natri ascorbat, natri eterat, axit malic, axit sucxinic, axit tartaric, axit fumaric hoặc axit xitric, và chất bazơ hóa chẳng hạn như canxi cacbonat kết tủa, nước amoni, meglumin, natri cacbonat, magie oxit, magie cacbonat, natri xitrat, hoặc canxi phosphat tribazơ.

Ví dụ về chất chống oxy hóa có thể được sử dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đibutyl hyđroxytoluen, hyđroxyanisol được butyl hóa, tocopherol axetat, tocopherol, propyl galat, natri hyđro sulfit, natri pyrosulfit, và chất tương tự.

Sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất dị vòng, chất đồng phân lập thể của chúng, chất đồng phân đối ảnh của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng và được dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh mà bị ảnh hưởng bởi sự ức chế của Mer kinaza.

Sáng chế đề cập đến bệnh mà bị ảnh hưởng bởi sự ức chế của Mer kinaza là bệnh ung thư hoặc bệnh liên quan đến miễn dịch.

Bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có: u thần kinh đệm, sarcôm thần kinh đệm, u tế bào hình sao mất biệt hóa, u nguyên bào tủy, bệnh ung thư phổi, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô cổ, bệnh ung thư ruột già, bệnh ung thư đại tràng, u nguyên sống, bệnh ung thư cuống họng, sarcôm Kaposi, sarcôm bạch huyết, sarcôm nội mô bạch huyết, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô gan, ung thư biểu mô đường mật, ung thư biểu mô rau, u tuyến tinh, u tinh hoàn, u Wilms, u Ewing, ung thư biểu mô bàng quang, sarcôm mạch máu, sarcôm nội mô, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tuyến mồ hôi, sarcôm tuyến bã nhờn, sarcôm hình nhú, sarcôm tuyến hình nhú, sarcôm u tuyến nang, ung thư biểu mô phát sinh từ phế quản, ung thư biểu mô thể tủy, u tế bào mast, u trung biểu mô, u màng hoạt dịch, ung thư tế bào hắc tố, sarcôm cơ trơn, sarcôm cơ vân, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào võng mạc, u thần kinh đệm

tế bào ít nhánh, u dây thần kinh thính giác, u nguyên bào mạch máu, u màng não, u tuyến tùng, u màng nội tủy, u sọ hầu, ung thư biểu mô, ung thư biểu mô phôi, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào đáy, sarcôm xơ, u niêm mạch, sarcôm niêm, sarcôm mỡ, sarcôm sụn, sarcôm sinh xương, bệnh bạch cầu và tổn thương di căn thứ cấp đối với các khối u sơ cấp này.

Bệnh liên quan đến miễn dịch được chọn từ nhóm gồm có sự nhiễm khuẩn và sự nhiễm trùng.

Thuật ngữ "điều trị" dùng để chỉ cả việc ngăn ngừa bệnh và điều trị tình trạng bệnh tồn tại từ trước.

Lượng điều trị thay đổi theo bệnh cụ thể và có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà không cần phải nỗ lực quá mức.

Ngoài ra, đối tượng trong phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị theo sáng chế bao gồm động vật có vú, cụ thể là người.

Liều lượng thay đổi tùy thuộc vào hợp chất cụ thể được sử dụng, bệnh cụ thể, tình trạng của bệnh nhân, v.v. Liều lượng điều trị thường đủ để làm giảm một cách đáng kể quần thể tế bào không mong muốn ở mô đích trong khi khả năng sống của bệnh nhân được duy trì. Việc điều trị thường được tiếp tục đến khi xảy ra sự giảm đáng kể, ví dụ như sự giảm ít nhất là khoảng 50% của tải trọng tế bào, và có thể được tiếp tục đến khi về cơ bản không còn phát hiện thấy tế bào không mong muốn trong cơ thể.

Phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến miễn dịch hoặc bệnh ung thư

Phần mô tả này bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến miễn dịch hoặc bệnh ung thư, phương pháp này bao gồm bước dùng cho động vật có vú bao gồm người cần chúng dược phẩm có chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất dị vòng, chất đồng phân của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

Dược phẩm được dùng trong phương pháp sáng tạo để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến miễn dịch hoặc bệnh ung thư bao gồm dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Phần mô tả này bộc lộ việc sử dụng dược phẩm có chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất dị vòng, chất đồng phân lập thể của chúng, chất đồng phân đối ảnh của

chúng, hoặc muối dược dụng của chúng để điều chế thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh liên quan đến miễn dịch.

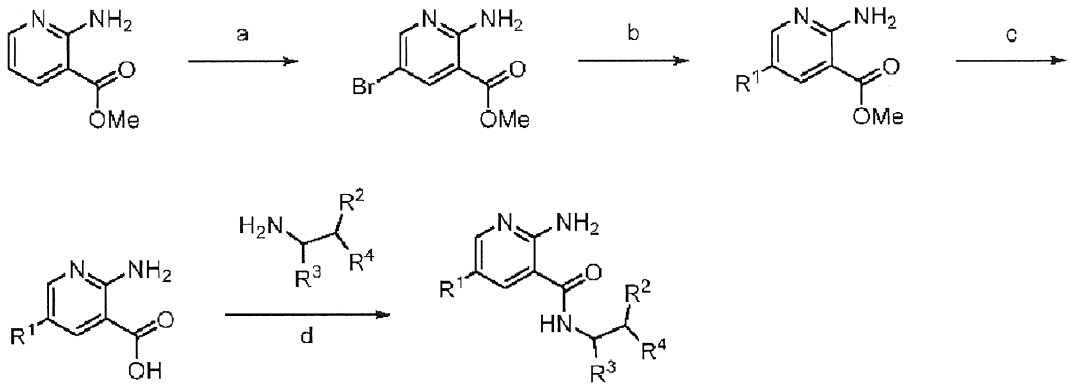
Phương pháp điều chế chất ức chế Mer kinaza mới

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo một hoặc nhiều sơ đồ được thảo luận dưới đây.

Các phương pháp này có thể được sử dụng trực tiếp hoặc với các cải biến hiển nhiên đối với nhà hóa học lành nghề để điều chế các hợp chất trung gian then chốt và các hợp chất nhất định theo sáng chế.

Các quy trình tổng hợp thích hợp được chọn dễ dàng theo các cấu trúc cụ thể theo sáng chế, nhưng trong lĩnh vực đã biết đối với các cá nhân thực hành tổng hợp hữu cơ, chẳng hạn như phương pháp được tóm tắt trong cơ sở dữ liệu hóa học sẵn có, như trong CAS Scifinder và Elesevier Reaxys. Dựa trên các phương pháp chung này, việc có thể tạo ra hợp chất theo sáng chế là điều dễ hiểu và có thể được thực hành trong hiểu biết chuyên nghiệp thông thường. Một số phương pháp tổng hợp chung để điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa dưới đây trong các Sơ đồ 1-2 (không làm giới hạn sáng chế, chỉ để minh họa).

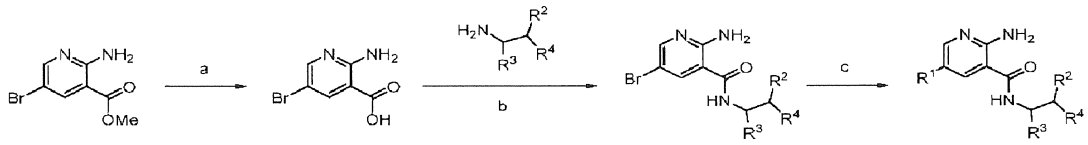
Một hướng tiếp cận chung đối với hợp chất theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ chung 1.




Sơ đồ 1. Quy trình chung A

a) NBS, $CH_3CN$, $H_2O$; b) $R^1$-$B(OH)_2$ hoặc pinacol este của nó, $Pd(PPh_3)_4$, $K_3PO_4$ trong nước, đioxan, nhiệt; c) NaOH, MeOH, nhiệt; d) HATU, TEA, DMF

Cách tiếp cận chung khác đối với hợp chất theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ chung 2.



Sơ đồ 2. Quy trình chung B

a) NaOH, MeOH, nhiệt; b) HATU, TEA, DMF; c) $R^1$-$B(OH)_2$ hoặc pinacol este của nó, $Pd(PPh_3)_4$, $K_3PO_4$ trong nước, đioxan, nhiệt

Ưu điểm của sáng chế

Hợp chất dị vòng mới theo sáng chế, chất đồng phân lập thể của chúng, chất đồng phân đối ảnh của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng thể hiện tác dụng ức chế một cách hiệu quả Mer kinaza.

Hợp chất dị vòng mới theo sáng chế, chất đồng phân lập thể của chúng, chất đồng phân đối ảnh của chúng, hoặc muối dược dụng có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh có liên quan đến miễn dịch.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Dựa trên các nghiên cứu đã tiến hành và kết quả thu được cho đến nay, tin rằng các hợp chất sau đây (được đánh số từ 1 đến 458), bao gồm chất đồng phân, hỗn hợp của các chất đồng phân cũng như là muối dược dụng và solvat của chúng, được đặc biệt mong muốn.

*Phương pháp tổng hợp chung*

*Ví dụ*

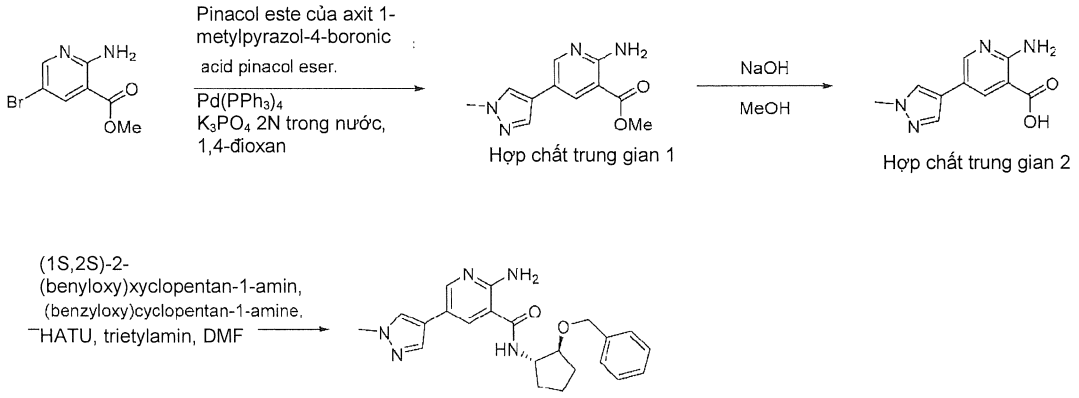
Các phương án của sáng chế được mô tả trong các ví dụ sau đây, mà nhằm để minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các chữ viết tắt thông thường đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp được dùng trong toàn bộ bản mô tả.

Tất cả các chất phản ứng hóa học đều có sẵn trên thị trường. Sắc ký cột nhanh có nghĩa là sắc ký silicagel trừ khi có chỉ dẫn khác, mà được thực hiện trên Hệ thống Teledyne Combiflash-RF200. Phổ $^1H$ NMR (δ, phần triệu) được ghi lại

trên thiết bị 400 MHz hoặc 600 MHz. Dữ liệu khối phổ đối với phương pháp ion hóa dương được cung cấp. HPLC điều chế được thực hiện trên Agilent technologies G1361A.

Ví dụ 1. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 1:




**Hợp chất trung gian 1.** Bổ sung $K_3PO_4$ 2N trong nước 8 ml vào hỗn hợp của metyl 2-amino-5-bromonicotinat (1,5 g, 6,5 mmol) và pinacol este của axit 1-metylpyrazol-4-boronic (1,76 g, 8,5 mmol) trong 24 ml 1,4-đioxan sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (370 mg, 0,32 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra 1,25 g chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3,90(s, 3H), 3,91(s, 3H), 7,74(s, 1H), 7,91(s, 1H), 8,29(d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,35(d, J = 2,4 Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 233,1 $[M+H]^+$

**Hợp chất trung gian 2.** Bổ sung NaOH 2N (4,3 ml, 8,63 mmol) vào huyền phù của hợp chất trung gian 1 (1,2 g, 5,17 mmol) trong 26 ml MeOH và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 65 °C trong thời gian 1 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, làm trung hòa (4,3 ml HCl 2N), và chất kết tủa thu được được lọc, được rửa bằng MeOH, và được làm khô để tạo ra 0,97 g chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ phần triệu 3,82(s, 3H), 5,73(s, 2H), 7,77(s, 1H), 8,05(s, 1H), 8,13(d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42(d, J = 2,4 Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 219,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 1. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bổ sung HATU (91 mg, 0,24 mmol) sau đó là (1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentan-1-amin (38 mg, 0,2 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 2 (43 mg, 0,2 mmol) và trietylamin (24 mg, 0,24 mmol) trong 2 ml DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 46 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,57 - 1,69 (m, 1 H) 1,72- 1,86 (m, 3 H) 1,90 - 2,08 (m, 1 H) 2,11 - 2,21 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,96 (dt, *J*=6,75, 4,26 Hz, 1 H) 4,39 (td, *J*=7,34, 4,11 Hz, 1 H) 4,61 (s, 2 H) 7,13 - 7,24 (m, 1 H) 7,27 (t, *J*=7,46 Hz, 2 H) 7,32 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,79 - 7,90 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,46 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 392,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 2. 2-amino-N-((1R,2R)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1R,2R)-2-(benzyloxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

MS (ESI, m/z): 392,2 $[M+H]^+$

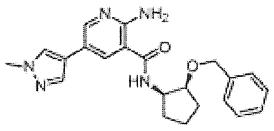
Ví dụ 3. 2-amino-N-(trans-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng trans-2-(benzyloxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

MS (ESI, m/z): 392,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 4. 2-amino-N-((1R,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

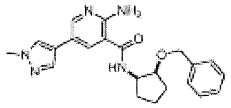
Bằng cách sử dụng (1R,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 392,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 5. 2-amino-N-(cis-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

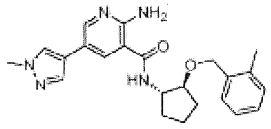
Bằng cách sử dụng cis-2-(benzyloxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 392,2 $[M+H]^+$

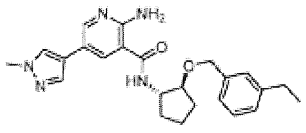
Ví dụ 6. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((2-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((2-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



Ví dụ 7. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

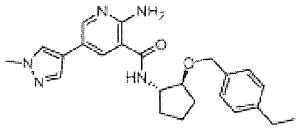
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-etylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 8. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

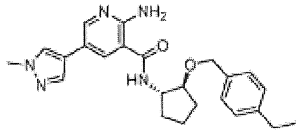
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-etylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 9. 2-amino-N-(trans-2-((4-etylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

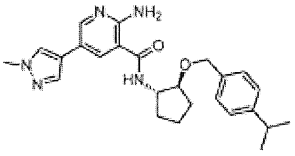
Bằng cách sử dụng trans-2-((4-etylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 10. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-isopropylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

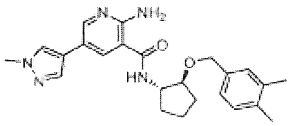
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-isopropylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 434,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 11. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

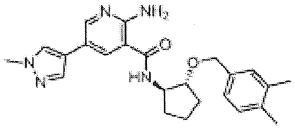
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((2,3-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 12. 2-amino-N-((1R,2R)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

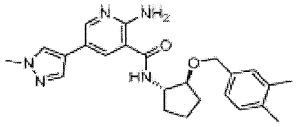
Bằng cách sử dụng (1R,2R)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 13. 2-amino-N-(trans-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

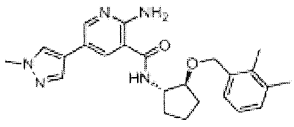
Bằng cách sử dụng trans-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 14. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

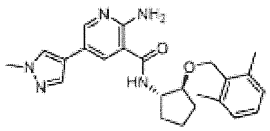
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((2,3-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 15. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,6-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

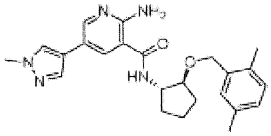
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((2,6-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 16. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,5-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

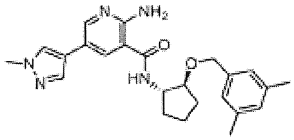
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((2,5-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 17. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,5-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

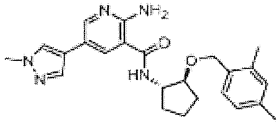
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,5-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 18. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

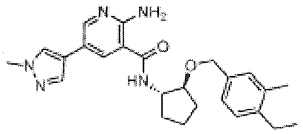
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((2,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 19. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etyl-3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

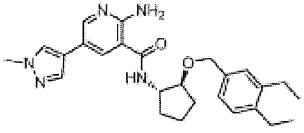
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-etyl-3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 434,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 20. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đietylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

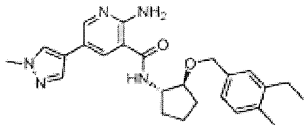
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đietylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 448,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 21. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

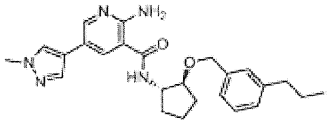
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 434,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 22. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-propylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

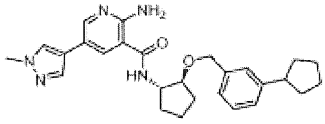
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-propylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 434,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 23. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-xyclopentylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

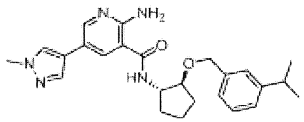
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-xyclopentylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 460,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 24. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-isopropylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

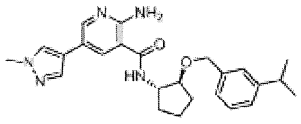
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-isopropylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 434,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 25. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-(prop-1-en-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

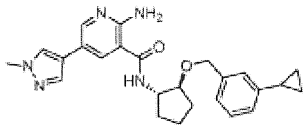
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-(prop-1-en-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 432,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 26. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-xyclopropylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

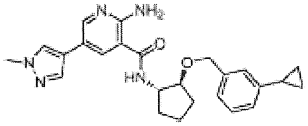
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-xyclopropylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 432,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 27. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-xyclobutylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

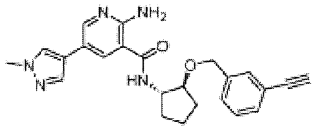
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-xyclobutylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 446,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 28. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etynylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

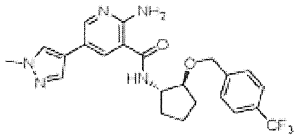
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-etynylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 416,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 29. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

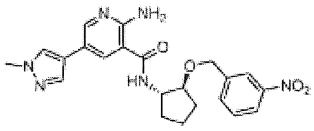
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 460,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 30. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-nitrobenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

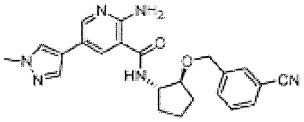
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-nitrobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 437,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 31. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-xyanobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 3-((((1S,2S)-2-aminoxyclopentyl)oxy)metyl)benzonitril, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

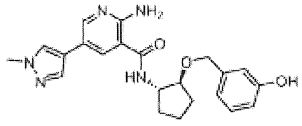


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,58 - 1,70 (m, 1 H) 1,73 - 1,90 (m, 3 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 2,11 - 2,22 (m, 1 H) 3,88 - 3,98 (m, 4 H) 4,36 - 4,44 (m, 1 H) 4,61 - 4,72 (m, 2 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H) 7,57 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,63 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,45 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 417,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 32. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-hyđroxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

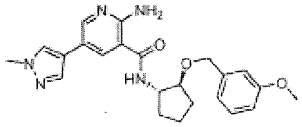
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-hyđroxybenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 408,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 33. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metyloxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metyloxybenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

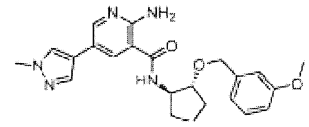


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,54 - 1,65 (m, 1 H) 1,68 - 1,88 (m, 3 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 3,65 - 3,74 (m, 3 H) 3,88 - 3,98 (m, 4 H) 4,33 - 4,43 (m, 1 H) 4,51 - 4,66 (m, 2 H) 6,74 (dd, *J*=8,41, 1,76 Hz, 1 H) 6,83 - 6,93 (m, 2 H) 7,12- 7,22 (m, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,45 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 422,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 34. 2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-metoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

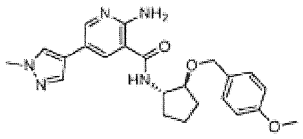
Bằng cách sử dụng (1R,2R)-2-((3-metoxybenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 422,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 35. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

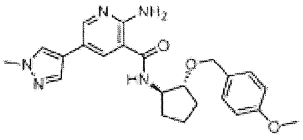
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 422,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 36. 2-amino-N-((1R,2R)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

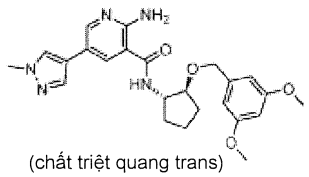
Bằng cách sử dụng (1R,2R)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 422,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 37. 2-amino-N-(trans-2-((3,5-đimetoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng trans-2-((3,5-đimetoxybenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

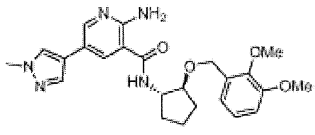


(chất triệt quang trans)

MS (ESI, m/z): 452,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 38. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-đimetoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

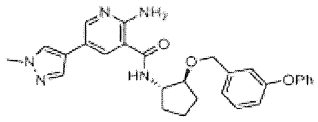
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((2,3-đimetoxybenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 452,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 39. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-phenoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

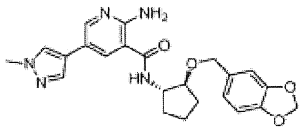
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-phenoxybenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 484,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 40. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzo[d][1,3]đioxol-5-ylmetoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

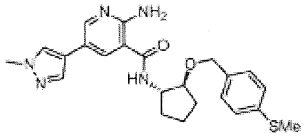
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-(benzo[d][1,3]đioxol-5-ylmetoxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 436,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 41. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(metylthio)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

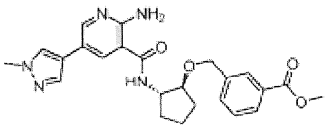
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-(metylthio)benzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 438,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 42. metyl 3-((((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamiđo)xyclopentyl)oxy)metyl)benzoat

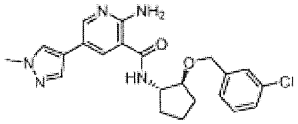
Bằng cách sử dụng metyl 3-((((1S,2S)-2-aminoxyclopentyl)oxy)metyl)benzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 450,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 43. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-clobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-clobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

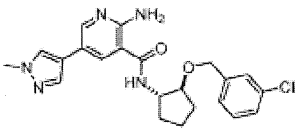


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (br dd, *J*=13,50, 6,46 Hz, 1 H) 1,72- 1,87 (m, 3 H) 1,94 - 2,05 (m, 1 H) 2,16 (br d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 3,89 - 3,97 (m, 4 H) 4,38 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,55 - 4,66 (m, 2 H) 7,20 (br s, 1 H) 7,22-7,28 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,44 (br d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 426,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 44. 2-amino-N-(trans-2-((3-clobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng trans-2-((3-clobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

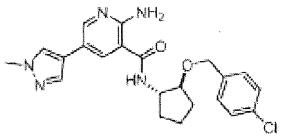


(chất triệt quang trans)

MS (ESI, m/z): 426,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 45. 2-amino-N-(trans-2-((4-clobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

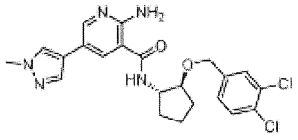
Bằng cách sử dụng trans-2-((4-clobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 426,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 46. 2-amino-N-(trans-2-((3,4-điclobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng trans-2-((3,4-điclobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

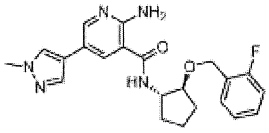


(chất triệt quang trans)

MS (ESI, m/z): 460,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 47. 2-amino-N-(trans-2-((2-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

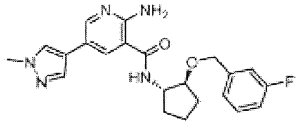
Bằng cách sử dụng trans-2-((2-flobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



(chất triệt quang trans)

Ví dụ 48. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-flobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

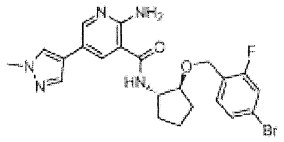


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,63 (dq, *J*=13,69, 7,17 Hz, 1 H) 1,70 - 1,88 (m, 3 H) 1,93 - 2,06 (m, 1 H) 2,15 (dt, *J*=13,69, 6,85 Hz, 1 H) 3,87 -

4,00 (m, 4 H) 4,34 - 4,42 (m, 1 H) 4,62 (s, 2 H) 6,92 (td, *J*=8,61, 1,96 Hz, 1 H) 7,03 - 7,16 (m, 2 H) 7,27 (dd, *J*=8,02, 6,06 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 410,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 49. 2-amino-N-(trans-2-((4-bromo-2-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng trans-2-((4-bromo-2-flobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

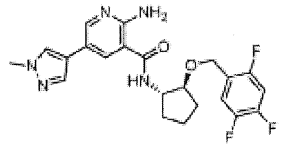


(chất triệt quang trans)

MS (ESI, m/z): 488,1/490,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 50. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(trans-2-((2,4,5-triflobenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng trans-2-((2,4,5-triflobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

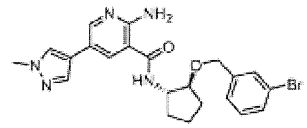


(chất triệt quang trans)

MS (ESI, m/z): 446,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 51. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-bromobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

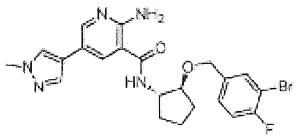
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-bromobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 470,1/472,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 52. 2-amino-N-(trans-2-((3-bromo-4-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng trans-2-((3-bromo-4-flobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

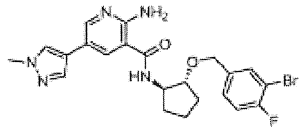


(chất triệt quang trans)

MS (ESI, m/z): 488,1/490,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 53. 2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-bromo-4-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

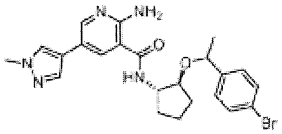
Bằng cách sử dụng (1R,2R)-2-((3-bromo-4-flobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 488,1/490,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 54. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(1-(4-bromophenyl)etoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

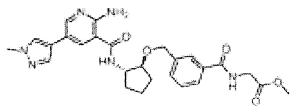
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-(1-(4-bromophenyl)etoxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 484,1/486,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 55. metyl (3-((((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamiđo)xyclopentyl)oxy)metyl)benzoyl)glyxinat

Bằng cách sử dụng metyl (3-((((1S,2S)-2-aminoxyclopentyl)oxy)metyl)benzoyl)glyxinat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

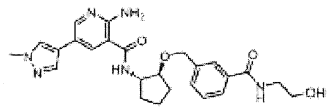


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,58 - 1,70 (m, 1 H) 1,73 - 1,90 (m, 3 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 2,11 - 2,22 (m, 1 H) 3,88 - 3,98 (m, 4 H) 4,36 - 4,44 (m, 1 H) 4,61 - 4,72 (m, 2 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H) 7,57 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,63 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,45 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 507,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 56. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-((2-hyđroxyetyl)carbamoyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

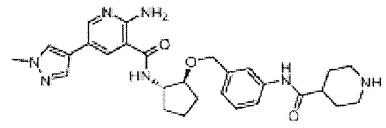
Bằng cách sử dụng metyl (3-((((1S,2S)-2-aminoxyclopentyl)oxy)metyl)-N-(2-hyđroxyetyl)benzamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 479,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 57. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperiđin-4-carboxamiđo)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

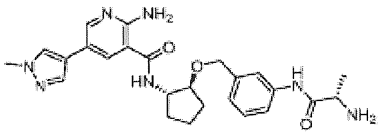
Bằng cách sử dụng tert-butyl 4-((3-((((1S,2S)-2-aminoxyclopentyl)oxy)metyl)phenyl)carbamoyl)piperiđin-1-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1 và sau đó khử bảo vệ bằng TFA.



MS (ESI, m/z): 518,3$[M+H]^+$

Ví dụ 58. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-((S)-2-aminopropanamiđo)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

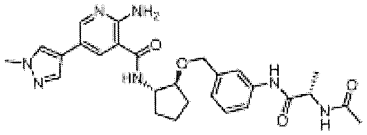
Bằng cách sử dụng tert-butyl ((S)-1-((3-((((1S,2S)-2-aminoxyclopentyl)oxy)metyl)phenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1 và sau đó khử bảo vệ bằng TFA.



MS (ESI, m/z): 478,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 59. N-((1S,2S)-2-((3-((S)-2-axetamiđopropanamiđo)benzyl)oxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

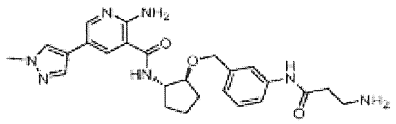
Bằng cách sử dụng (S)-2-axetamiđo-N-(3-((((1S,2S)-2-aminoxyclopentyl)oxy)metyl)phenyl)propanamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 520,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 60. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-(3-aminopropanamiđo)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

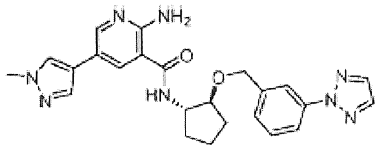
Bằng cách sử dụng tert-butyl (3-((3-((((1S,2S)-2-aminoxyclopentyl)oxy)metyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)carbamat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1 và sau đó khử bảo vệ bằng TFA.



MS (ESI, m/z): 478,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 61. N-((1S,2S)-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

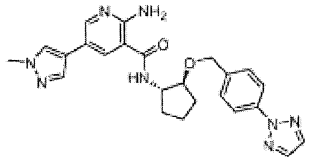
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 459,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 62. N-((1S,2S)-2-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

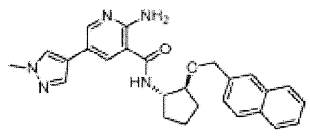
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 459,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 63. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(naphtalen-2-ylmetoxy)xyclopentyl)nicotinamit

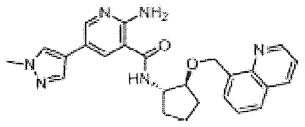
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-(naphtalen-2-ylmetoxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 442,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 64. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(quinolin-8-ylmetoxy)xyclopentyl)nicotinamit

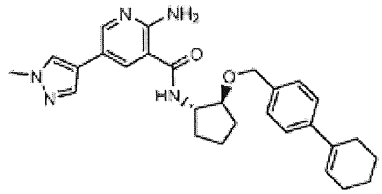
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-(quinolin-8-ylmetoxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 443,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 65. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((2',3',4',5'-tetrahyđro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((2',3',4',5'-tetrahyđro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

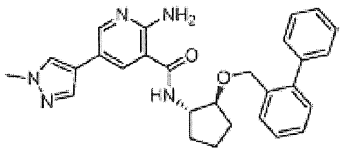


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (br d, *J*=5,87 Hz, 2 H) 1,67 - 1,87 (m, 5 H) 1,93 - 2,09 (m, 2 H) 2,14 (br s, 3 H) 2,28 (br s, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,37 (br d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 4,49 - 4,65 (m, 2 H) 6,00 (br s, 1 H) 7,18 - 7,30 (m, 2 H) 7,54 (br s, 1 H) 7,59 - 7,69 (m, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 472,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 66. N-(trans-2-([1,1'-biphenyl]-2-ylmetoxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng trans-2-([1,1'-biphenyl]-2-ylmetoxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

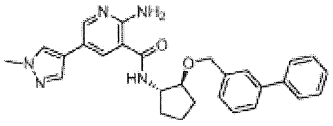


(chất triệt quang trans)

MS (ESI, m/z): 468,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 67. N-((1S,2S)-2-([1,1'-biphenyl]-3-ylmetoxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

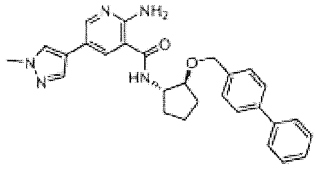
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-([1,1'-biphenyl]-3-ylmetoxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 468,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 68. N-((1S,2S)-2-([1,1'-biphenyl]-4-ylmetoxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-3-([1,1'-biphenyl]-4-ylmetoxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

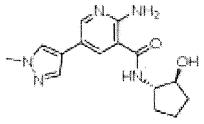


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,59 (br d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 1,79 (br s, 3 H) 1,97 (br s, 1 H) 2,11 - 2,21 (m, 1 H) 3,62 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,97 (br s, 1 H) 4,39 (br s, 1 H) 4,65 (br d, *J*=13,69 Hz, 2 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,50 (br t, *J*=7,43 Hz, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,17 (br s, 1 H) 8,29 - 8,34 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 468,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 69. 2-amino-N-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

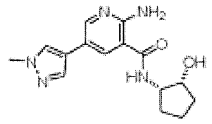
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-aminoxyclopentan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 302,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 70. 2-amino-N-(cis-2-hyđroxyxyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

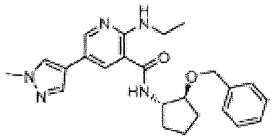
Bằng cách sử dụng cis-2-aminoxyclopentan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 302,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 71. N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-2-(etylamino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

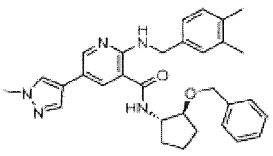
Bằng cách sử dụng axit 2-(etylamino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 72. N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-2-((3,4-đimetylbenzyl)amino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

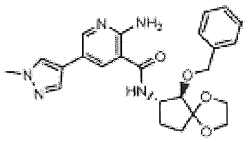
Bằng cách sử dụng axit 2-((3,4-đimetylbenzyl)amino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 510,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 73. 2-amino-N-((6R,7S)-6-(benzyloxy)-1,4-đioxaspiro[4,4]nonan-7-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

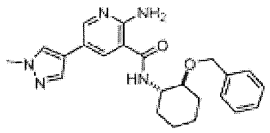
Bằng cách sử dụng (6R,7S)-6-(benzyloxy)-1,4-đioxaspiro[4,4]nonan-7-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 450,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 74. 2-amino-N-(trans-2-(benzyloxy)xyclohexyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

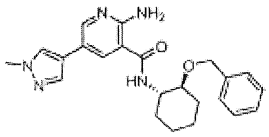
Bằng cách sử dụng trans-2-(benzyloxy)xyclohexan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 406,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 75. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclohexyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclohexan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

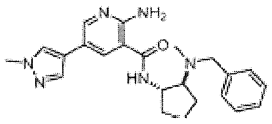


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,28 - 1,47 (m, 4 H) 1,77 (br s, 1 H) 1,83 (br s, 1 H) 1,97 (s, 1 H) 2,29 (br s, 1 H) 3,38 (br d, *J*=9,39 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,99 (br d, *J*=10,17 Hz, 1 H) 4,41 - 4,47 (m, 1 H) 4,68 (br d, *J*=12,13 Hz, 1 H) 7,13 (dt, *J*=14,57, 6,99 Hz, 3 H) 7,25 (br d, *J*=7,43 Hz, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,25 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 406,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 76. 2-amino-N-(trans-2-(benzyl(metyl)amino)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

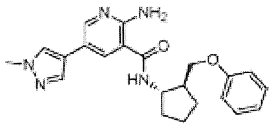
Bằng cách sử dụng trans-N1-benzyl-N1-metylxyclopentan-1,2-điamin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 405,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 77. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(phenoxymetyl)xyclopentyl)nicotinamit

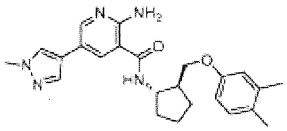
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-(phenoxymetyl)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 392,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 78. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylphenoxy)metyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

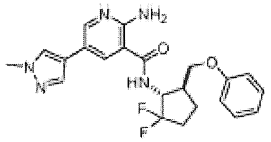
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylphenoxy)metyl)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 79. 2-amino-N-(trans-2,2-điflo-5-(phenoxymetyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

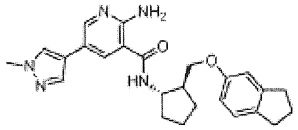
Bằng cách sử dụng (trans-2,2-điflo-5-(phenoxymetyl)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 428,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 80. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(((2,3-đihyđro-1H-inđen-5-yl)oxy)metyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

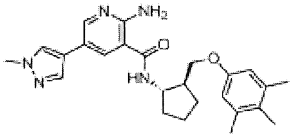
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-(((2,3-đihyđro-1H-inđen-5-yl)oxy)metyl)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 432,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 81. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4,5-trimetylphenoxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit

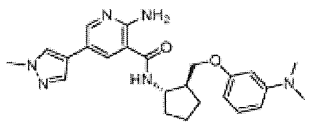
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4,5-trimetylphenoxy)metyl)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 434,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 82. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-(đimetylamino)phenoxy)metyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

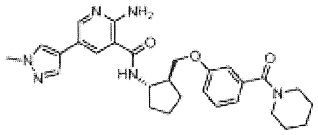
Bằng cách sử dụng 3-(((1S,2S)-2-aminoxyclopentyl)metoxy)-N,N-đimetylanilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 435,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 83. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperiđin-1-carbonyl)phenoxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit

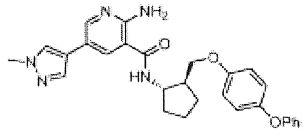
Bằng cách sử dụng (3-(((1S,2S)-2-aminoxyclopentyl)metoxy)phenyl)(piperiđin-1-yl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 503,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 84. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-phenoxyphenoxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit

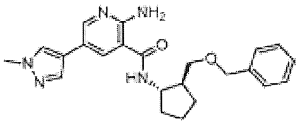
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-phenoxyphenoxy)metyl)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 484,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 85. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((benzyloxy)metyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

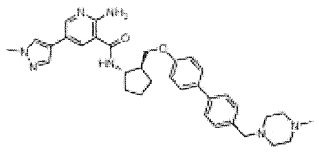
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((benzyloxy)metyl)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 406,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 86. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-(((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy)metyl)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

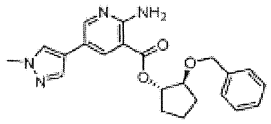


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,56 - 1,65 (m, 1 H) 1,67 - 1,75 (m, 1 H) 1,79 (br d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 1,85 (br d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 2,16 (br dd, *J*=12,91, 5,87 Hz, 1 H) 2,43 - 2,51 (m, 1 H) 2,84 (s, 3 H) 3,75 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,10 (d, *J*=5,87 Hz, 2 H) 4,30 - 4,38 (m, 1 H) 6,96 (d, *J*=8,80 Hz, 2 H) 7,38 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,50 (dd, *J*=16,43, 8,22 Hz, 4 H) 7,86 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 580,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 87. (1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinat

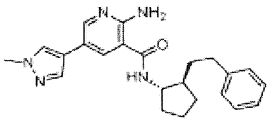
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 393,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 88. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2R)-2-phenetylxyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2R)-2-phenetylxyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

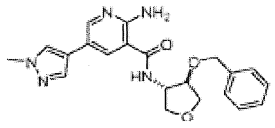


MS (ESI, m/z): 390,2 $[M+H]^+$

--

Ví dụ 89. 2-amino-N-(trans-4-(benzyloxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

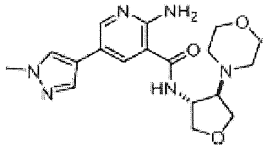
Bằng cách sử dụng trans-4-(benzyloxy)tetrahyđrofuran-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 394,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 90. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(trans-4-morpholinotetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit

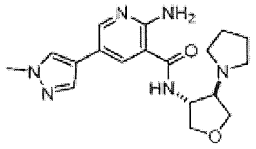
Bằng cách sử dụng trans-4-morpholinotetrahyđrofuran-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 373,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 91. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(trans-4-(pyroliđin-1-yl)tetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit

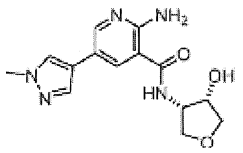
Bằng cách sử dụng trans-4-(pyroliđin-1-yl)tetrahyđrofuran-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 357,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 92. 2-amino-N-(cis-4-hyđroxytetrahyđrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

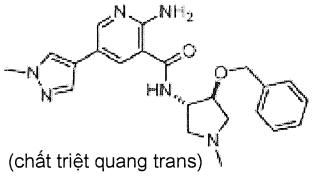
Bằng cách sử dụng cis-4-aminotetrahyđrofuran-3-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 304,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 93. 2-amino-N-(4-(benzyloxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng trans-4-(benzyloxy)-1-metylpyroliđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

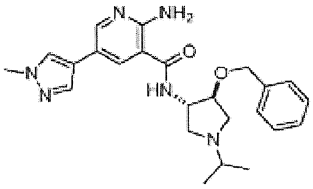


(chất triệt quang trans)

MS (ESI, m/z): 407,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 94. 2-amino-N-(trans-4-(benzyloxy)-1-isopropylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

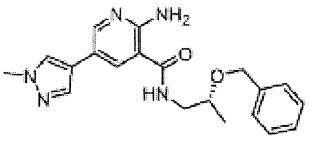
Bằng cách sử dụng trans-4-(benzyloxy)-1-isopropylpyroliđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 435,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 95. (R)-2-amino-N-(2-(benzyloxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

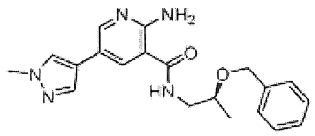
Bằng cách sử dụng (R)-2-(benzyloxy)propan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 366,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 96. (S)-2-amino-N-(2-(benzyloxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

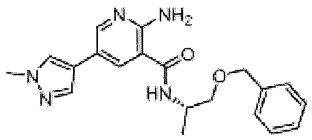
Bằng cách sử dụng (S)-2-(benzyloxy)propan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 366,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 97. (S)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

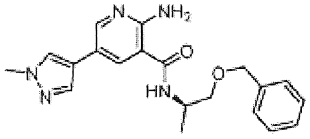
Bằng cách sử dụng (S)-1-(benzyloxy)propan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 366,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 98. (R)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

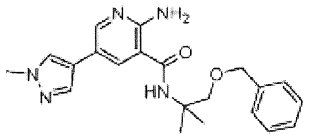
Bằng cách sử dụng (R)-1-(benzyloxy)propan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 366,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 99. 2-amino-N-(1-(benzyloxy)-2-metylpropan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

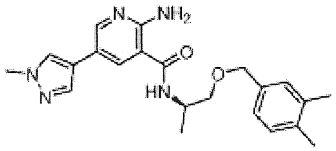
Bằng cách sử dụng 1-(benzyloxy)-2-metylpropan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 380,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 100. (R)-2-amino-N-(1-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

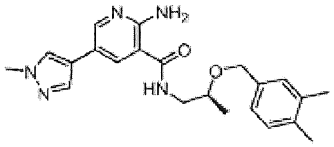
Bằng cách sử dụng (R)-1-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)propan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 394,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 101. (S)-2-amino-N-(2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

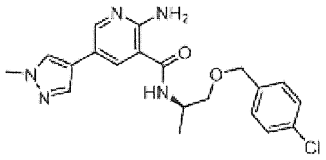
Bằng cách sử dụng (S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)propan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 394,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 102. (R)-2-amino-N-(1-((4-clobenzyl)oxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

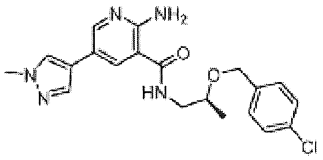
Bằng cách sử dụng (R)-1-((4-clobenzyl)oxy)propan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 400,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 103. (S)-2-amino-N-(2-((4-clobenzyl)oxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

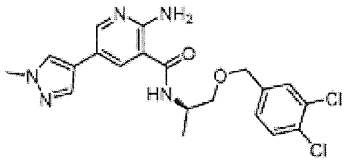
Bằng cách sử dụng (S)-2-((4-clobenzyl)oxy)propan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 400,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 104. (R)-2-amino-N-(1-((3,4-điclobenzyl)oxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

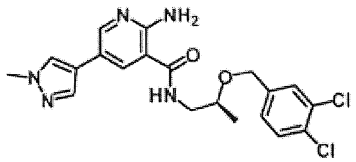
Bằng cách sử dụng (R)-1-((3,4-điclolbenzyl)oxy)propan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 434,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 105. (S)-2-amino-N-(2-((3,4-điclobenzyl)oxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

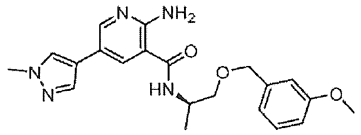
Bằng cách sử dụng (S)-2-((3,4-điclobenzyl)oxy)propan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 419,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 106. (R)-2-amino-N-(1-((3-metoxybenzyl)oxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

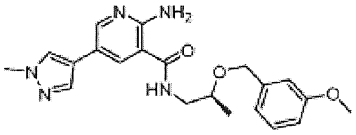
Bằng cách sử dụng (R)-1-((3-metoxybenzyl)oxy)propan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 396,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 107. (S)-2-amino-N-(2-((3-metoxybenzyl)oxy)propyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

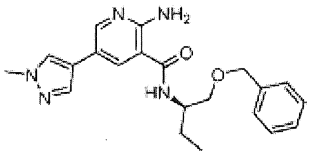
Bằng cách sử dụng (S)-2-((3-metoxybenzyl)oxy)propan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 396,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 108. (R)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)butan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

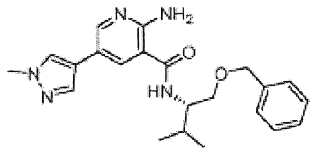
Bằng cách sử dụng (R)-1-(benzyloxy)butan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 380,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 109. (S)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-3-metylbutan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

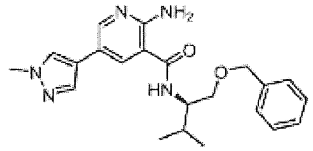
Bằng cách sử dụng (S)-1-(benzyloxy)-3-metylbutan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 394,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 110. (R)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-3-metylbutan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

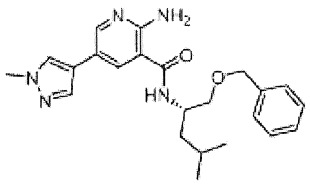
Bằng cách sử dụng (R)-1-(benzyloxy)-3-metylbutan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 394,2 $^+$

Ví dụ 111. (S)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-4-metylpentan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

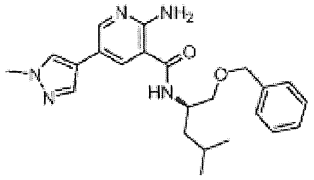
Bằng cách sử dụng (S)-1-(benzyloxy)-4-metylpentan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 408,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 112. (R)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-4-metylpentan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

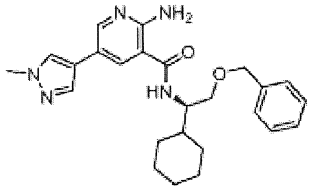
Bằng cách sử dụng (R)-1-(benzyloxy)-4-metylpentan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 408,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 113. (R)-2-amino-N-(2-(benzyloxy)-1-xyclohexyletyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

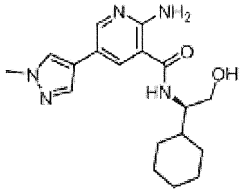
Bằng cách sử dụng (R)-2-(benzyloxy)-1-xyclohexylethan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 434,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 114. (R)-2-amino-N-(1-xyclohexyl-2-hyđroxyetyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

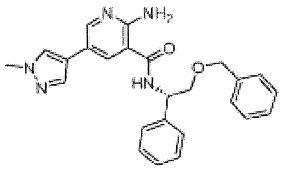
Bằng cách sử dụng (R)-2-amino-2-xyclohexylethan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 344,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 115. (S)-2-amino-N-(2-(benzyloxy)-1-phenyletyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

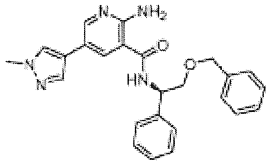
Bằng cách sử dụng (S)-2-(benzyloxy)-1-phenylethan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 428,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 116. (R)-2-amino-N-(2-(benzyloxy)-1-phenyletyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

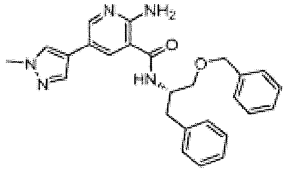
Bằng cách sử dụng (R)-2-(benzyloxy)-1-phenylethan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 428,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 117. (S)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-3-phenylpropan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

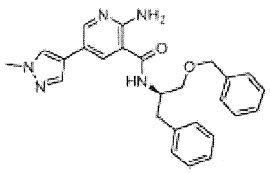
Bằng cách sử dụng (S)-1-(benzyloxy)-3-phenylpropan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 442,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 118. (R)-2-amino-N-(1-(benzyloxy)-3-phenylpropan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

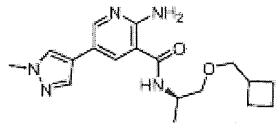
Bằng cách sử dụng (R)-1-(benzyloxy)-3-phenylpropan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 442,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 119. (R)-2-amino-N-(1-(xyclobutylmetoxy)propan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

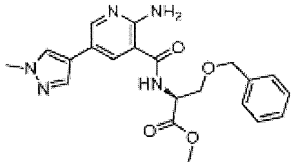
Bằng cách sử dụng (R)-1-(xyclobutylmetoxy)propan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 344,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 120. metyl N-(2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinoyl)-O-benzyl-L-serinat

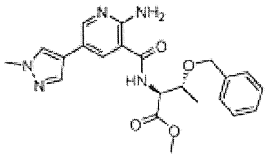
Bằng cách sử dụng metyl O-benzyl-L-serinat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 410,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 121. metyl N-(2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinoyl)-O-benzyl-L-threoninat

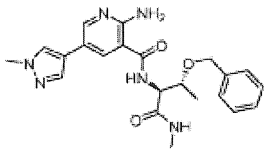
Bằng cách sử dụng metyl O-benzyl-L-threoninat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 424,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 122 2-amino-N-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-1-(metylamino)-1-oxobutan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

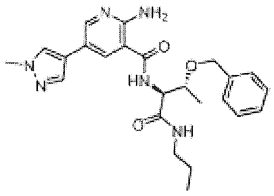
Bằng cách sử dụng (2S,3R)-2-amino-3-(benzyloxy)-N-metylbutanamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 423,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 123. 2-amino-N-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(propylamino)butan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

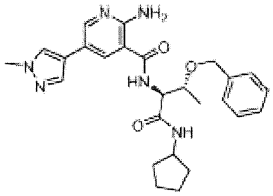
Bằng cách sử dụng (2S,3R)-2-amino-3-(benzyloxy)-N-propylbutanamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 451,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 124. 2-amino-N-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-1-(xyclopentylamino)-1-oxobutan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

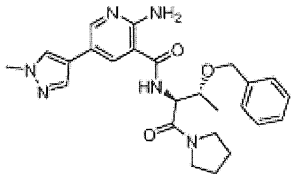
Bằng cách sử dụng (2S,3R)-2-amino-3-(benzyloxy)-N-xyclopentylbutanamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 477,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 125. 2-amino-N-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)butan-2-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

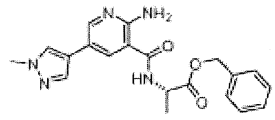
Bằng cách sử dụng (2S,3R)-2-amino-3-(benzyloxy)-1-(pyroliđin-1-yl)butan-1-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 463,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 126. benzyl (2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinoyl)-L-alaninat

Bằng cách sử dụng benzyl L-alaninat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

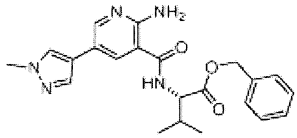


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,51 (d, *J*=7,43 Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,64 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 5,12- 5,25 (m, 2 H) 7,21 - 7,42 (m, 5 H) 7,84 (s, 1 H) 7,96 - 8,00 (m, 1 H) 8,21 - 8,27 (m, 1 H) 8,54 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 380,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 127. benzyl (2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinoyl)-L-valinat

Bằng cách sử dụng benzyl L-valinat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

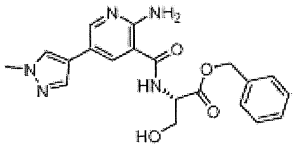


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,00 (dd, *J*=9,19, 6,85 Hz, 6 H) 2,16 - 2,36 (m, 1 H) 4,46 - 4,55 (m, 1 H) 5,10 - 5,30 (m, 2 H) 7,22- 7,41 (m, 5 H) 7,84 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,24 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 408,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 128. benzyl (2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinoyl)-L-serinat

Bằng cách sử dụng benzyl L-serinat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.

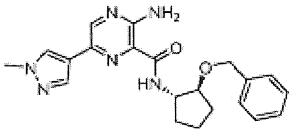


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 3,94 - 4,07 (m, 2 H) 4,78 (dd, *J*=5,48, 4,30 Hz, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 7,23 - 7,43 (m, 5 H) 7,86 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,24 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,64 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 396,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 129. 3-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxamit

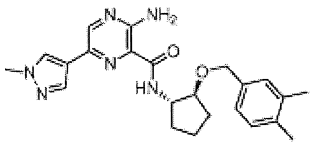
Bằng cách sử dụng axit 3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxylic và (1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 393,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 130. 3-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxamit

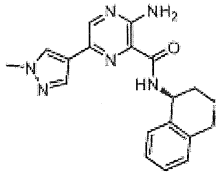
Bằng cách sử dụng axit 3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxylic và (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 421,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 131. (S)-3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1,2,3,4-tetrahyđronaphtalen-1-yl)pyrazin-2-carboxamit

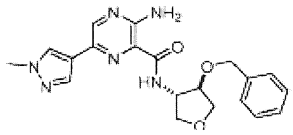
Bằng cách sử dụng axit 3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxylic và (S)-1,2,3,4-tetrahyđronaphtalen-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 349,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 132. 3-amino-N-(trans-4-(benzyloxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxamit

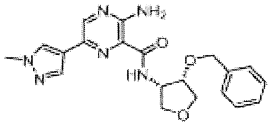
Bằng cách sử dụng axit 3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxylic và trans-4-(benzyloxy)tetrahyđrofuran-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 395,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 133. 3-amino-N-(cis-4-(benzyloxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxamit

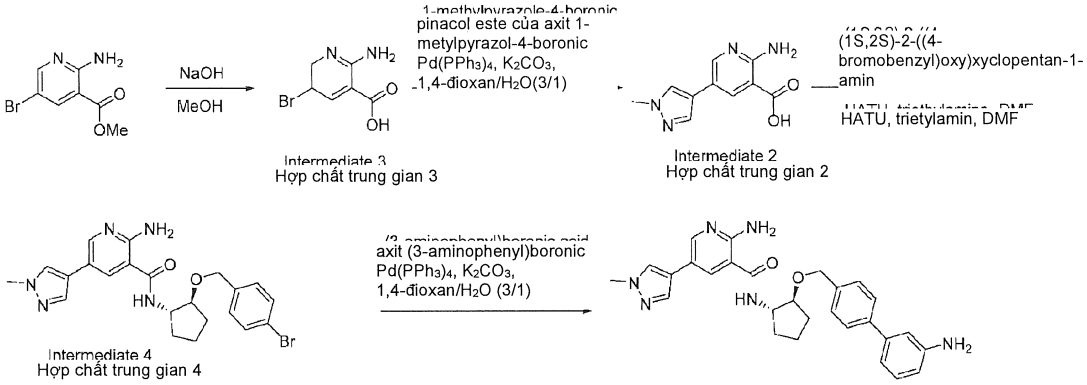
Bằng cách sử dụng axit 3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxylic và cis-4-(benzyloxy)tetrahyđrofuran-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 1.



MS (ESI, m/z): 395,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 134. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 134:




Hợp chất trung gian 3. Bổ sung NaOH 2N (2 ml, 4 mmol) vào dung dịch của metyl 2-amino-5-bromonicotinat (560 mg, 2,42 mmol) trong 10 ml MeOH và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 65 °C trong thời gian 1 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, làm trung hòa (2 ml HCl 2N), và chất kết tủa thu được được lọc, được rửa bằng MeOH, và được làm khô để tạo ra 0,35 g chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 8,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 217,0 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 2. Bổ sung $K_2CO_3$ (8,5 g, 61,9 mmol) sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (1,19 g, 1,03 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (4,48 g, 20,6 mmol) và pinacol este của axit 1-metylpyrazol-4-boronic (5,5 g, 26,8 mmol) trong 100 ml 1,4-đioxan/ nước (3/1). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và nó được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp nước được tách ra và được điều chỉnh về giá trị độ pH giữa 4 và 5. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc và làm khô để tạo ra 4 g hợp chất nêu ở đề mục. Sử dụng sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ phần triệu 3,82(s, 3H), 5,73(s, 2H), 7,77(s, 1H), 8,05(s, 1H), 8,13(d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42(d, J = 2,4 Hz, 1H);

MS (ESI, m/z): 219,1 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 4. Bổ sung HATU (732 mg, 1,92 mmol) sau đó là (1S,2S)-2-((4-bromobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin (475 mg, 1,76 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 2 (350 mg, 1,60 mmol) và trietylamin (0,34 ml, 2,41 mmol) trong 4 ml DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô qua sắc ký cột silicagel để tạo ra 650 mg chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,59 - 1,69 (m, 1 H) 1,72- 1,78 (m, 1 H) 1,78 - 1,86 (m, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,16 (dq, *J*=13,50, 6,85 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 3,95 (br d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 4,33 - 4,42 (m, 1 H) 4,53 - 4,62 (m, 2 H) 7,25 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,41 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 470,1/472,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 134. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

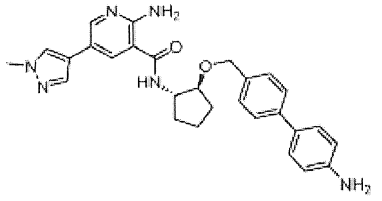
Bổ sung $K_2CO_3$ (29 mg, 0,21 mmol) sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 4 (33 mg, 0,07 mmol) và axit (3-aminophenyl)boronic (11 mg, 0,08 mmol) trong 0,4 ml 1,4-đioxan/ nước (3/1). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 30 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,60 - 1,69 (m, 1 H) 1,73 - 1,90 (m, 3 H) 2,05 (br d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 2,17 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,00 (br d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 4,36 - 4,46 (m, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 7,24 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,42-7,59 (m, 7 H) 7,84 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 483,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 135. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

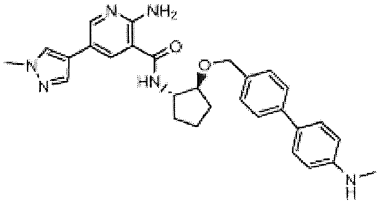
Bằng cách sử dụng axit (4-aminophenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



MS (ESI, m/z): 483,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 136. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(metylamino)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (4-(metylamino)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

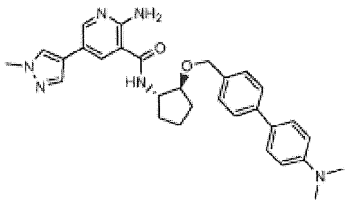


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (br d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 1,73 - 1,94 (m, 3 H) 2,05 (br s, 1 H) 2,17 (br s, 1 H) 3,55 (br t, *J*=11,15 Hz, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,00 (br s, 1 H) 4,43 (s, 4 H) 4,67 (s, 2 H) 7,45 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,55 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,60 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,71 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 497,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 137. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(đimetylamino)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

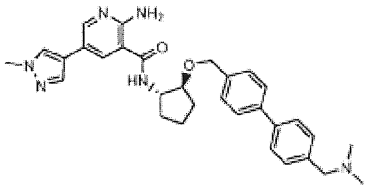
Bằng cách sử dụng axit (4-(đimetylamino)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



MS (ESI, m/z): 511,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 138. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((đimetylamino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit ((4-((đimetylamino)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

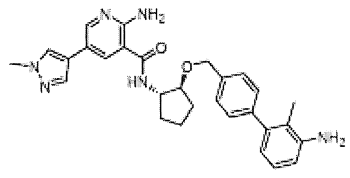


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,55 - 1,68 (m, 1 H) 1,80 (br s, 3 H) 2,04 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 2,15 (br s, 1 H) 3,49 (br s, 3 H) 3,62 (br s, 3 H) 3,75 (br s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,97 (br s, 1 H) 4,39 (br s, 1 H) 4,62 (br d, *J*=12,91 Hz,1 H) 4,66 - 4,73 (m, 1 H) 7,44 (br t, *J*=9,19 Hz, 4 H) 7,56 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,62 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 525,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 139. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

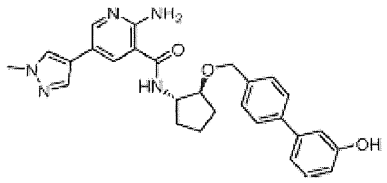
Bằng cách sử dụng axit (3-amino-2-metylphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



MS (ESI, m/z): 497,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 140. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hyđroxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (3-hyđroxyphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

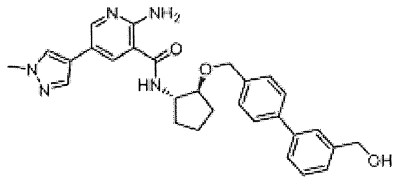


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,61 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 1,72-1,86 (m, 3 H) 1,95 - 2,08 (m, 1 H) 2,09 - 2,20 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,97 (br s, 1 H) 4,40 (br d, *J*=18,00 Hz, 1 H) 4,56 - 4,71 (m, 2 H) 6,70 - 6,75 (m, 1 H) 6,90 (br s, 1 H) 6,95 (br d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,32- 7,41 (m, 2 H) 7,42- 7,50 (m, 2 H) 7,78 - 7,83 (m, 1 H) 7,88 - 7,93 (m, 1 H) 8,16 (br d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,36 (br d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 484,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 141. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hyđroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

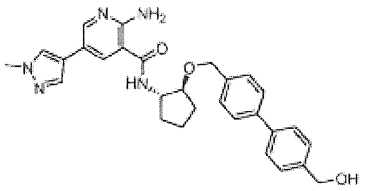
Bằng cách sử dụng axit (3-(hyđroxymetyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



MS (ESI, m/z): 498,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 142. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(hyđroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

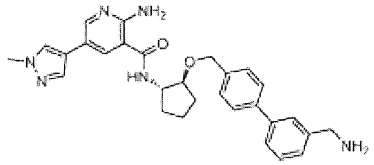
Bằng cách sử dụng axit ((4-(hyđroxymetyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



MS (ESI, m/z): 498,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 143. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(aminometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (3-(aminometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

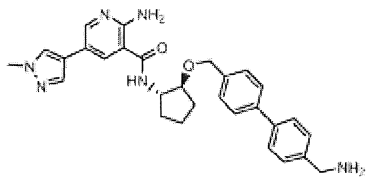


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,54 - 1,67 (m, 1 H) 1,71 - 1,90 (m, 3 H) 2,03 (br dd, *J*=12,33, 7,04 Hz, 1 H) 2,11 - 2,21 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,96 - 4,03 (m, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 4,35 - 4,47 (m, 1 H) 4,67 (s, 2 H) 7,40 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,44 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,49 (br t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,58 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,59 - 7,62 (m, 2 H) 7,61 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,29 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 497,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 144. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(aminometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (4-(aminometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



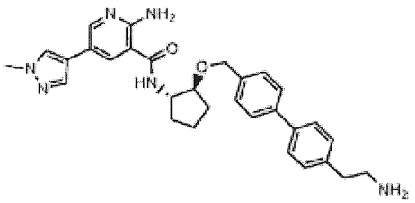
$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (br dd, *J*=14,09, 7,04 Hz, 1 H) 1,72- 1,90 (m, 3 H) 2,03 (br dd, *J*=13,21, 6,16 Hz, 1 H) 2,14 - 2,23 (m, 1 H)

3,90 (s, 3 H) 4,01 (br d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 4,14 (s, 2 H) 4,40 - 4,45 (m, 1 H) 4,63 - 4,70 (m, 2 H) 7,43 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,49 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,57 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,49 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 497,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 145. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-aminoetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

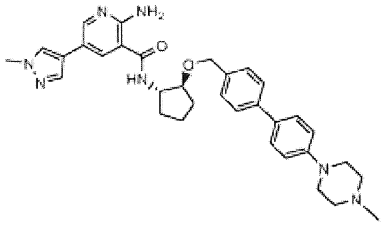
Bằng cách sử dụng axit (4-(2-aminoetyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



MS (ESI, m/z): 511,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 146. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-metylpiperazin-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

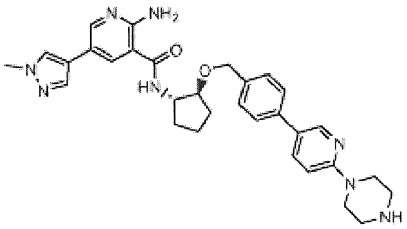
Bằng cách sử dụng axit (4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



MS (ESI, m/z): 566,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 147. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

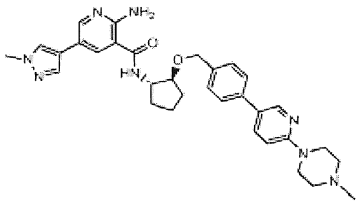


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (br d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 1,81 (br d, *J*=7,83 Hz, 3 H) 2,04 (br s, 1 H) 2,18 (br s, 1 H) 3,32- 3,40 (m, 4 H) 3,84 (br s, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 3,98 (br s, 1 H) 4,40 (br s, 1 H) 4,65 (s, 2 H) 6,98 - 7,02 (m, 1 H) 7,41 (br d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,50 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 553,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 148. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

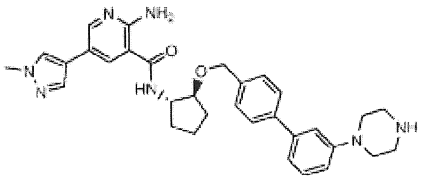


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,58 - 1,66 (m, 1 H) 1,73 - 1,87 (m, 3 H) 2,04 (dq, *J*=13,72, 6,77 Hz, 1 H) 2,16 (dt, *J*=13,35, 6,53 Hz, 1 H) 2,96 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 3,96 - 4,01 (m, 1 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 4,60 - 4,69 (m, 2 H) 6,99 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,50 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 7,85 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 567,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 149. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-(piperazin-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (3-(piperazin-1-yl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

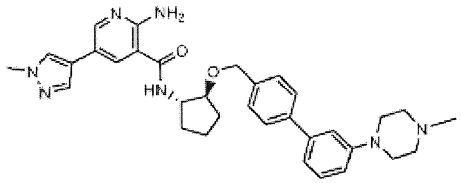


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (br d, *J*=5,87 Hz, 2 H) 1,81 (br d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,17 (br s, 1 H) 3,40 (br dd, *J*=19,95, 5,87 Hz, 8 H) 3,88 (s, 3 H) 4,00 (br s, 1 H) 4,40 (br s, 1 H) 4,65 (s, 2 H) 6,99 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,10 (br d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,32 (t, *J*=7,60 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,53 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 552,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 150. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-(4-metylpiperazin-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

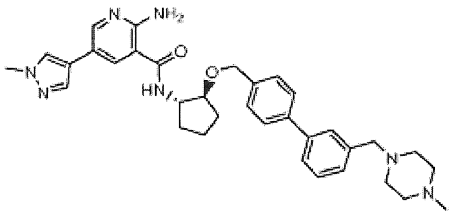


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,66 (s, 1 H) 1,73 - 1,88 (m, 3 H) 1,99 - 2,08 (m, 1 H) 2,17 (br dd, *J*=13,50, 5,87 Hz, 1 H) 2,97 (s, 3 H) 3,06 (br s, 2 H) 3,60 (br s, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,96 - 4,03 (m, 1 H) 4,41 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,61 - 4,70 (m, 2 H) 6,99 (br d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 7,10 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,32 (t, *J*=7,92 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,53 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,35 - 8,41 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 566,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 151. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

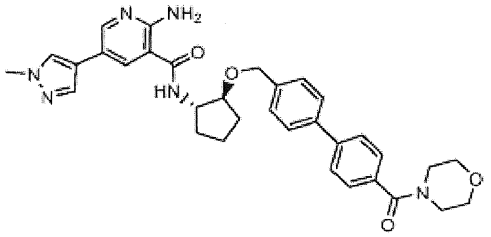


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,65 (br dd, *J*=13,30, 6,26 Hz, 1 H) 1,76 - 1,90 (m, 3 H) 1,99 - 2,10 (m, 1 H) 2,18 (br dd, *J*=14,09, 6,65 Hz, 1 H) 2,85 (s, 3 H) 3,78 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,02 (br s, 1 H) 4,43 (br dd, *J*=10,96, 7,83 Hz, 1 H) 4,68 (s, 2 H) 7,34 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 3 H) 7,51 (br d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 3 H) 7,86 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 579,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 152. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morpholin-4-carbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

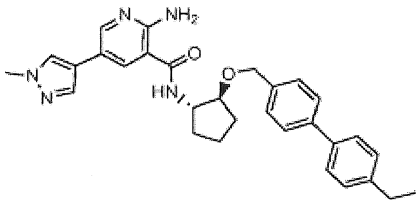
Bằng cách sử dụng axit (4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



MS (ESI, m/z): 581,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 153. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-etyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (4-etylphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

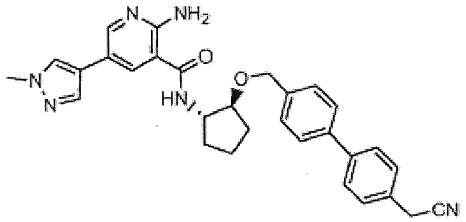


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,24 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,55 - 1,67 (m, 1 H) 1,73 - 1,86 (m, 3 H) 2,01 - 2,08 (m, 1 H) 2,16 (br dd, *J*=13,21, 5,58 Hz, 1 H) 2,66 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,93 - 3,99 (m, 1 H) 4,38 - 4,42 (m, 1 H) 4,61 (d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 4,65 - 4,71 (m, 1 H) 7,21 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,38 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,41 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,50 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,16 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 496,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 154. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(xyanometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

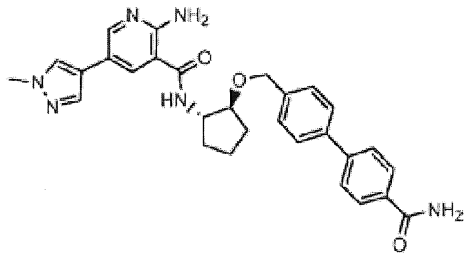
Bằng cách sử dụng axit (4-(xyanometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



MS (ESI, m/z): 507,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 155. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-carbamoyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (4-carbamoylphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

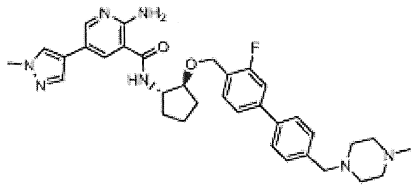


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (s, 1 H) 1,70 - 1,88 (m, 3 H) 2,05 (s, 1 H) 2,16 (td, *J*=13,06, 7,92 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,98 (br d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 4,40 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,63 (d, *J*=12,33 Hz, 1 H) 4,70 (d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 7,44 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,58 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,61 (d, *J*=8,80 Hz, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,89 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,17 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 511,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 156. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-bromo-2-flobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit 4-(4-metylpiperazino)metylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



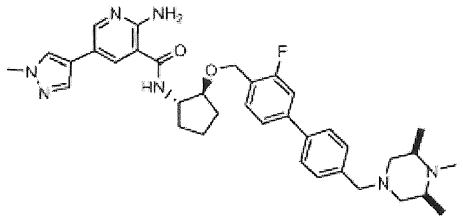
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (br dd, *J*=13,30, 7,04 Hz, 1 H) 1,74 - 1,92 (m, 3 H) 2,04 (br dd, *J*=12,72, 6,06 Hz, 1 H) 2,17 (br dd, *J*=13,50, 6,46 Hz, 1 H) 2,91 (s, 3 H) 3,25 (br s, 4 H) 3,47 (br s, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 3,96 - 4,08 (m, 1 H) 4,12 (s, 2 H) 4,34 - 4,45 (m, 1 H) 4,64 - 4,78 (m, 2 H) 5,47 (s, 1 H) 7,32 (br d, *J*=11,35 Hz, 1 H) 7,40 (br d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 3 H) 7,62 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 598,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 157. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flo-4'-((cis-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-bromo-2-flobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (4-((cis-3,4,5-trimetylpiperazin-1-

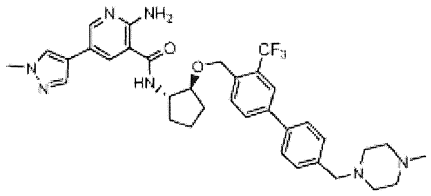
yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



MS (ESI, m/z): 626,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 158. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-bromo-2-(triflometyl)benzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit 4-(4-metylpiperazino)metylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

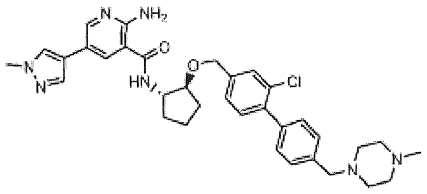


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,69 (dt, *J*=13,89, 6,75 Hz, 1 H) 1,77 - 1,93 (m, 3 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H) 2,13 - 2,30 (m, 1 H) 2,87 (s, 3 H) 3,75 (s, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,00 - 4,08 (m, 1 H) 4,45 (br dd, *J*=11,54, 7,24 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,62 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,81 - 7,84 (m, 2 H) 7,86 (d, *J*=5,09 Hz, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 648,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 159. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2-clo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-bromo-3-clobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit 4-(4-metylpiperazino)metylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

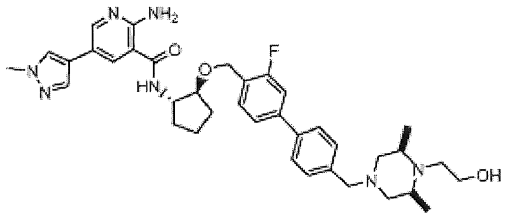


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,65 (br dd, *J*=13,50, 7,04 Hz, 1 H) 1,74 - 1,89 (m, 3H) 1,97 - 2,11 (m, 1 H) 2,15 - 2,22 (m, 1 H) 2,85 (s, 3 H) 3,72 (s, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,98 (dt, *J*=6,46, 4,11 Hz, 1 H) 4,42 (td, *J*=7,34, 4,11 Hz, 1 H) 4,66 (d, *J*=2,35 Hz, 2 H) 7,27 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 3 H) 7,40 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,47 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 614,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 160. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flo-4'-((cis-4-(2-hyđroxyetyl)-3,5-đimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

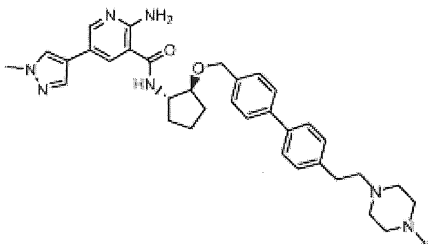
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-bromo-2-flobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (4-((cis-4-(2-hyđroxyetyl)-3,5-đimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



MS (ESI, m/z): 656,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 161. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit 4-(2-(4-metylpiperazino)etyl)phenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

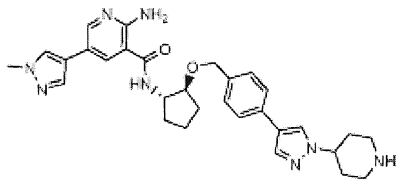


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,63 (br dd, *J*=13,79, 6,75 Hz, 1 H) 1,74 - 1,87 (m, 3 H) 2,00 - 2,11 (m, 1 H) 2,11 - 2,23 (m, 1 H) 2,79 - 2,96 (m, 2 H) 3,02 (br s, 2 H) 3,24 (s, 2 H) 3,41 (br s, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 3,97 - 4,03 (m, 1 H) 4,41 (br s, 1 H) 4,61 - 4,71 (m, 2 H) 7,31 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,40 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,50 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,51 - 7,57 (m, 2 H) 7,84 (br d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,16 - 8,21 (m, 1 H) 8,50 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 594,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 162. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperiđin-1-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134 và sau đó khử bảo vệ bằng TFA.

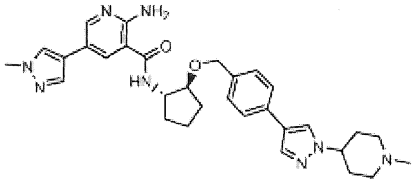


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (br s, 1 H) 1,80 (br d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 2,03 (br s, 1 H) 2,15 (br s, 1 H) 2,28 (br d, *J*=13,69 Hz, 4 H) 3,14 - 3,25 (m, 2 H) 3,56 (br d, *J*=11,35 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,97 (br s, 1 H) 4,39 (br s, 1 H) 4,53 (br s, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 7,32 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,47 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 (br s, 2 H) 8,20 (br s, 1 H) 8,48 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 541,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 163. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1-metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperiđin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

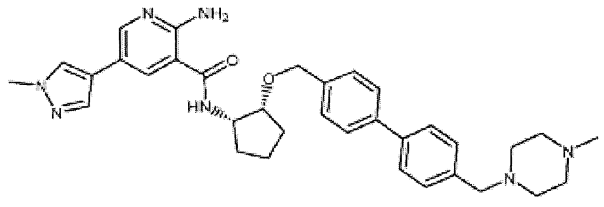


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,57 - 1,66 (m, 1 H) 1,72- 1,87 (m, 3 H) 2,03 (br dd, *J*=12,62, 6,75 Hz, 1 H) 2,17 (br s, 1 H) 2,24 - 2,42 (m, 4 H) 2,94 (s, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 3,48 (br s, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,98 (br d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 4,36 - 4,45 (m, 1 H) 4,46 - 4,55 (m, 1 H) 4,57 - 4,64 (m, 2 H) 7,33 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,47 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,79 (br s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,97 (d, *J*=5,87 Hz, 2 H) 8,20 (br d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 555,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 164. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2R)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2R)-2-((4-bromobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.



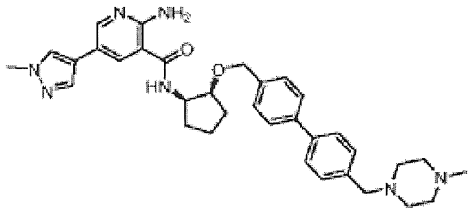
$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,58 - 1,69 (m, 1 H) 1,82- 1,97 (m, 4 H) 2,00 - 2,07 (m, 1 H) 2,83 - 2,90 (m, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,80 - 3,87 (m, 2 H) 4,11 - 4,18 (m, 1 H) 4,36 - 4,43 (m, 1 H) 4,45 (d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 4,67

(d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,40 - 7,44 (m, 2 H) 7,46 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,49 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,12-8,19 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 580,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 165. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1R,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1R,2S)-2-((4-bromobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

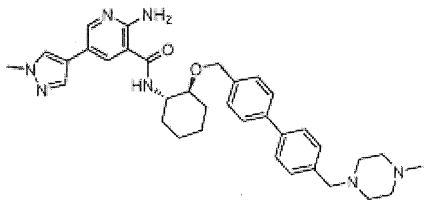


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,60 - 1,70 (m, 1 H) 1,81 - 1,98 (m, 4 H) 2,00 - 2,09 (m, 1 H) 2,87 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,80 - 3,85 (m, 2 H) 4,15 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,36 - 4,42 (m, 1 H) 4,45 (d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 4,67 (d, *J*=12,33 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,42 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,46 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,48 - 7,50 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,15 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 580,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 166. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclohexyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-bromobenzyl)oxy)xyclohexan-1-amin và pinacol este của axit (4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

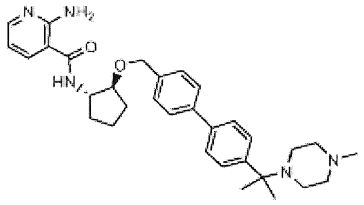


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,43 (br s, 4 H) 1,97 - 2,07 (m, 2 H) 2,18 (br s, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 3,40 - 3,48 (m, 1 H) 3,58 (s, 2 H) 3,80 - 3,89 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 7,41 (dd, *J*=14,09, 8,22 Hz, 4 H) 7,55 - 7,62 (m, 4 H) 7,78 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,03 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,23 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 594,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 167. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 2-aminonicotinic và pinacol este của axit (4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ134.

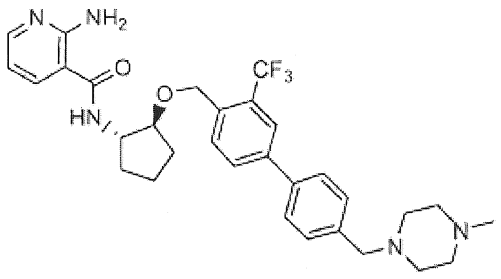


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,47 (s, 6 H) 1,55 - 1,70 (m, 1 H) 1,82 (br d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,03 (br s, 1 H) 2,12- 2,25 (m, 1 H) 2,86 (s, 3 H) 4,00 (br s, 1 H) 4,40 (br s, 1 H) 4,66 (s, 2 H) 6,90 - 6,99 (m, 1 H) 7,38 - 7,46 (m, 2 H) 7,59 (br dd, *J*=10,96, 7,83 Hz, 6 H) 8,01 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 528,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 168. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 2-aminonicotinic, (1S,2S)-2-((4-bromo-2-(triflometyl)benzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit 4-(4-metylpiperazino)metylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

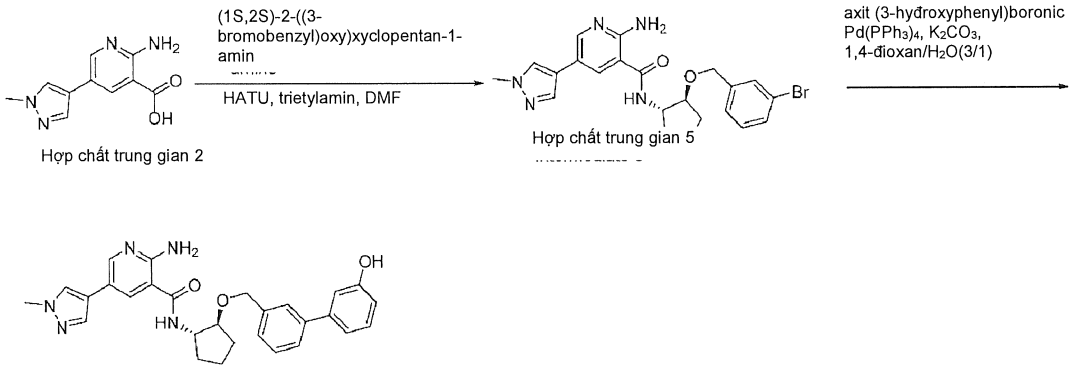


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,66 (dt, *J*=13,60, 6,70 Hz, 1 H) 1,78 - 1,93 (m, 3 H) 1,97 - 2,12 (m, 1 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 2,87 (s, 3 H) 3,77 (s, 2 H) 4,00 - 4,05 (m, 1 H) 4,43 (br dd, *J*=10,76, 7,63 Hz, 1 H) 6,98 (dd, *J*=7,43, 6,26 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,77 - 7,93 (m, 3 H) 8,02 (br dd, *J*=6,26, 1,57 Hz, 1 H) 8,37 (dd, *J*=7,43, 1,57 Hz, 1 H):

MS (ESI, m/z): 568,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 169. amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hyđroxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 169:




Hợp chất trung gian 5. Bổ sung HATU (732 mg, 1,92 mmol) sau đó là (1S,2S)-2-((3-bromobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin (475 mg, 1,76 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 2 (350 mg, 1,60 mmol) và trietylamin (0,34 ml, 2,41 mmol) trong 4 ml DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô qua sắc ký cột silicagel để tạo ra 680 mg chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,58 - 1,69 (m, 1 H) 1,72- 1,88 (m, 3 H) 1,96 - 2,08 (m, 1 H) 2,16 (td, J=13,35, 7,92 Hz, 1 H) 3,86 - 4,00 (m, 3 H) 4,39 (td, J=7,48, 4,40 Hz, 1 H) 4,60 (q, J=12,72 Hz, 2 H) 7,20 (t, J=7,92 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,23 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=1,76 Hz, 1 H):

MS (ESI, m/z): 470,1/472,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 169. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hyđroxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

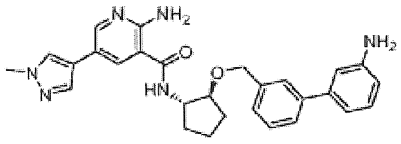
Bổ sung $K_2CO_3$(29 mg, 0,21 mmol) sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 5 (33 mg, 0,07 mmol) và axit (3-hyđroxyphenyl)boronic (11 mg, 0,08 mmol) trong 0,4 ml 1,4-đioxan/ nước (3/1). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn thô với 0,5 ml $CH_2Cl_2$ / TFA (10/1) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 27 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (br dd, *J*=12,62, 6,75 Hz, 1 H) 1,81 (br d, *J*=4,70 Hz, 3 H) 2,03 (br d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 2,16 (br s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,94 - 4,01 (m, 1 H) 4,43 (br s, 1 H) 4,64 - 4,74 (m, 2 H) 7,13 (br d, *J*=6,46 Hz, 2 H) 7,34 - 7,43 (m, 3 H) 7,47 (br d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,58 - 7,62 (m, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,17 (br d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,36 (br d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 484,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 170. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

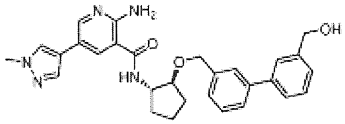
Bằng cách sử dụng axit (3-aminophenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 169.



MS (ESI, m/z): 483,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 171. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hyđroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

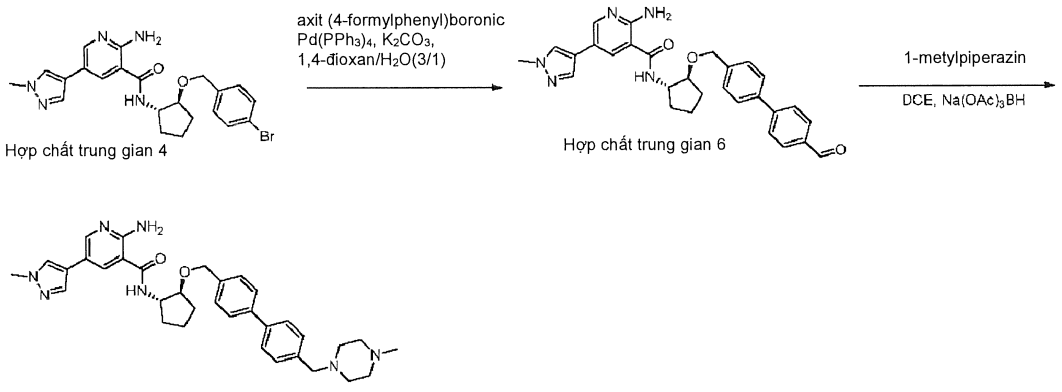
Bằng cách sử dụng axit (3-(hyđroxymetyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 169.



MS (ESI, m/z): 498,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 172. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 172:




Hợp chất trung gian 6. Bổ sung $K_2CO_3$ (29 mg, 0,21 mmol) sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 4 (33 mg, 0,07 mmol) và axit (4-formylphenyl)boronic (12 mg, 0,08 mmol) trong 0,4 ml 1,4-đioxan/ nước (3/1). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm

khô trên $MgSO_4$ khan. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 30 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ phần triệu 1,52- 1,62 (m, 1 H) 1,74 - 1,85 (m, 3 H) 1,85 - 1,93 (m, 1 H) 1,97 - 2,06 (m, 1 H) 2,27 (br dd, *J*=13,30, 5,48 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,97 - 4,03 (m, 1 H) 4,36 - 4,46 (m, 1 H) 4,69 (s, 2 H) 6,90 (br s, 1 H) 7,12 (br s, 1 H) 7,16 - 7,19 (m, 1 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 7,90 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H);MS (ESI, m/z): 496,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 172. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

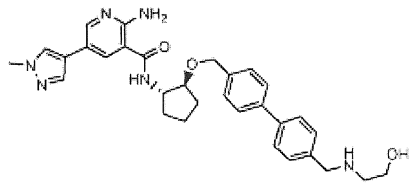
Bổ sung 1-metylpiperazin (12 mg, 0,12 mmol) sau đó là $NaBH(OAc)_3$ (26 mg, 0,18 mmol) vào hợp chất trung gian 6 (30 mg, 0,06 mmol) trong 0,4 ml đicloetan. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó bổ sung nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 27 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,52- 1,67 (m, 1 H) 1,69 - 1,86 (m, 3 H) 2,01 (br dd, *J*=12,52, 5,87 Hz, 1 H) 2,08 - 2,21 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 2,51 (br s, 8 H) 3,54 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,91 - 3,99 (m, 1 H) 4,40 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,64 (br d, *J*=3,13 Hz, 2 H) 7,34 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,39 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,47 (br d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,50 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 580,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 173. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((2-hyđroxyetyl)amino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 2-aminoethan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

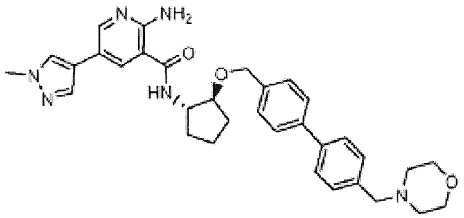


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,59 - 1,69 (m, 1 H) 1,74 - 1,88 (m, 3 H) 1,99 - 2,11 (m, 1 H) 2,18 (td, *J*=12,91, 7,04 Hz, 1 H) 3,11 - 3,12 (m, 1 H) 3,11 - 3,16 (m, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,93 (br d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 3,97 - 4,05 (m, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 4,39 - 4,48 (m, 1 H) 4,67 (s, 2 H) 7,44 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,53 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,55 - 7,62 (m, 2 H) 7,66 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,49 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 541,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 174. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng morpholin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

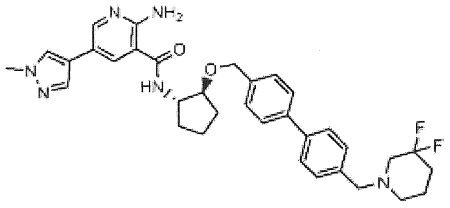


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,57 - 1,69 (m, 1 H) 1,74 - 1,90 (m, 3 H) 2,04 (s, 1 H) 2,14 - 2,23 (m, 1 H) 2,19 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 3,31 - 3,46 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,99 - 4,03 (m, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 4,42 (br d, *J*=5,28 Hz, 1 H) 4,67 (d, *J*=3,52 Hz, 2 H) 7,45 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,56 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,59 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,71 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,49 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 567,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 175. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3,3-điflopiperiđin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

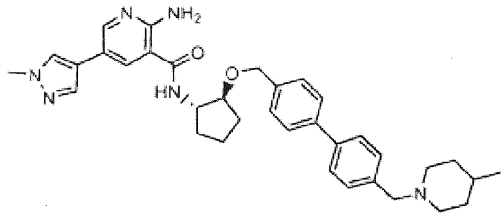
Bằng cách sử dụng 3,3-điflopiperiđin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



MS (ESI, m/z): 601,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 176. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperiđin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

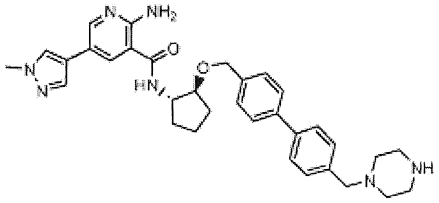
Bằng cách sử dụng 4-metylpiperiđin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



MS (ESI, m/z): 579,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 177. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(piperazin-1-ylmetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng piperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

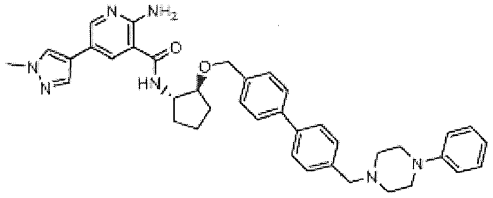


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,63 (br dd, *J*=13,50, 7,04 Hz, 1 H) 1,73 - 1,88 (m, 3 H) 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 2,13 - 2,22 (m, 1 H) 2,96 (br s, 4 H) 3,32 (br d, *J*=9,98 Hz, 4 H) 3,50 (s, 1 H) 3,84 - 3,89 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,00 (br s, 1 H) 4,38 - 4,44 (m, 1 H) 4,66 (d, *J*=2,93 Hz, 2 H) 7,38 - 7,47 (m, 4 H) 7,52- 7,60 (m, 4 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 566,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 178. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-phenylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 1-phenylpiperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

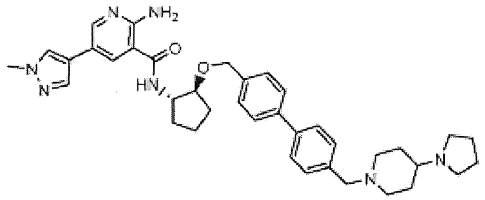


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,61 - 1,69 (m, 1 H) 1,76 - 1,87 (m, 3 H) 2,00 - 2,07 (m, 1 H) 2,15 - 2,23 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,98 - 4,04 (m, 1 H) 4,39 - 4,44 (m, 1 H) 4,45 (s, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 6,92 (t, *J*=7,34 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,27 (t, *J*=7,92 Hz, 2 H) 7,45 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,60 (dd, *J*=9,68, 8,51 Hz, 4 H) 7,72 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 642,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 179. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



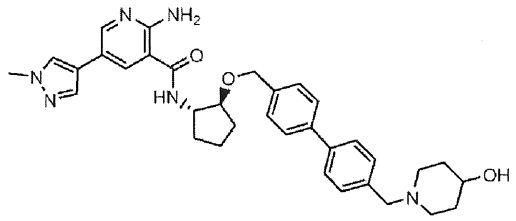
$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,60 - 1,69 (m, 1 H) 1,74 - 1,88 (m, 3 H) 1,96 - 2,23 (m, 8 H) 2,43 (br d, *J*=13,50 Hz, 2 H) 3,06 - 3,21 (m, 4 H) 3,44 (br s, 2 H) 3,66 (br d, *J*=12,91 Hz, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 3,99 - 4,03 (m, 1 H) 4,37 (s, 2 H) 4,39 - 4,45 (m, 1 H) 4,67 (s, 2 H) 7,41 - 7,48 (m, 2 H) 7,51 - 7,57 (m, 2

H) 7,58 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,68 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 634,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 180. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng piperiđin-4-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

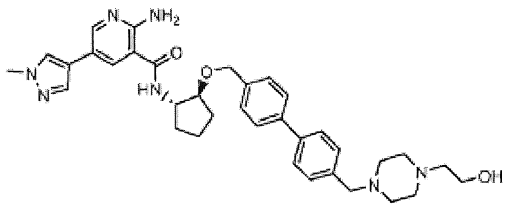


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,59 - 1,68 (m, 1 H) 1,74 - 1,87 (m, 3 H) 1,92 (br s, 1 H) 2,03 (dt, *J*=13,35, 6,53 Hz, 1 H) 2,10 - 2,23 (m, 1 H) 3,07 (br s, 1 H) 3,51 (br d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 3,82 (br s, 1 H) 3,89 - 3,92 (m, 3 H) 3,98 - 4,03 (m, 1 H) 4,08 (br s, 1 H) 4,34 (br s, 2 H) 4,39 - 4,45 (m, 1 H) 4,67 (s, 2 H) 7,45 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,54 (br s, 2 H) 7,57 - 7,61 (m, 2 H) 7,59 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,69 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,52 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 581,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 181. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 2-(piperazin-1-yl)ethan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

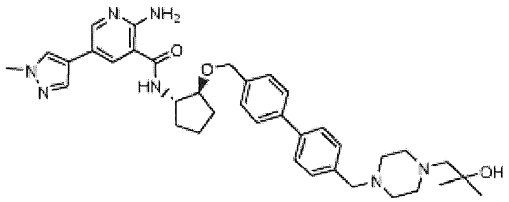


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (br dd, *J*=13,50, 7,04 Hz, 1 H) 1,76 - 1,86 (m, 3 H) 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 2,14 - 2,22 (m, 1 H) 3,19 (br s, 2 H) 3,82- 3,85 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,98 - 4,02 (m, 1 H) 4,39 - 4,44 (m, 1 H) 4,66 (s, 2 H) 7,40 - 7,47 (m, 4 H) 7,53 - 7,61 (m, 4 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 610,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 182. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hyđroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

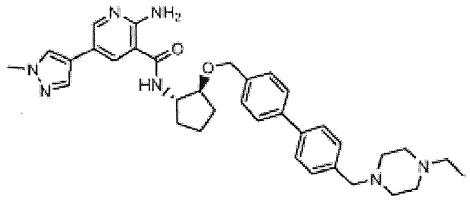
Bằng cách sử dụng 2-metyl-1-(piperazin-1-yl)propan-2-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



MS (ESI, m/z): 638,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 183. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

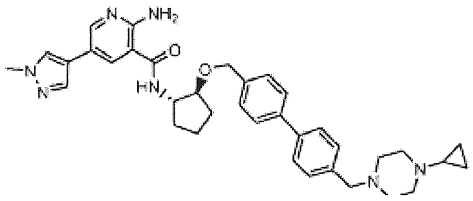
Bằng cách sử dụng 1-etylpiperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,32 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H) 1,59 - 1,68 (m, 1 H) 1,74 - 1,88 (m, 3 H) 2,04 (dq, *J*=13,50, 6,85 Hz, 1 H) 2,13 - 2,21 (m, 1 H) 3,18 (br d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,78 - 3,87 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,98 - 4,02 (m, 1 H) 4,38 - 4,44 (m, 1 H) 4,66 (d, *J*=1,76 Hz, 2 H) 7,38 - 7,46 (m, 4 H) 7,51 - 7,60 (m, 4 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 594,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 184. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-xyclopropylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

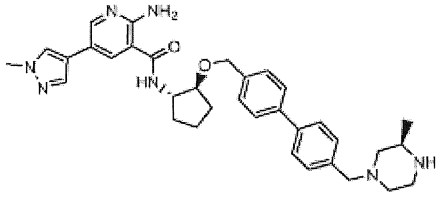
Bằng cách sử dụng 1-xyclopropylpiperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



MS (ESI, m/z): 606,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 185. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

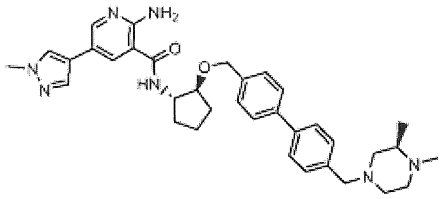
Bằng cách sử dụng tert-butyl(R)-2-metylpiperazin-1-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172 và sau đó khử bảo vệ bằng TFA.



MS (ESI, m/z): 580,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 186. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3,4-đimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

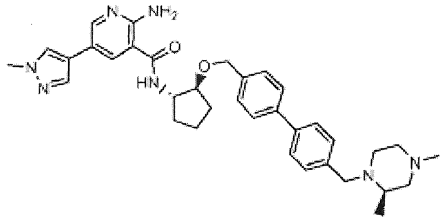
Bằng cách sử dụng (R)-1,2-đimetylpiperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



MS (ESI, m/z): 594,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 187. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-2,4-đimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (R)-1,3-đimetylpiperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

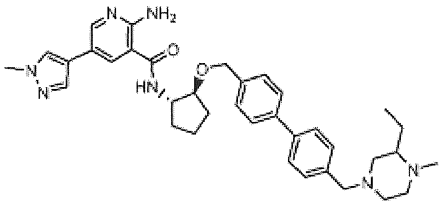


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,34 (br d, *J*=5,09 Hz, 3 H) 1,63 (br dd, *J*=15,06, 6,46 Hz, 1 H) 1,81 (br d, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,03 (br d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 2,18 (s, 1 H) 2,55 (br s, 1 H) 2,82 (s, 3 H) 2,92 (br s, 1 H) 3,02 (br d, *J*=12,52 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,00 (br s, 1 H) 4,30 (br d, *J*=11,35 Hz, 1 H) 4,42 (br s, 1 H) 4,65 (s, 2 H) 7,41 (br d, *J*=7,43 Hz, 4 H) 7,54 (br dd, *J*=7,63, 3,33 Hz, 4 H) 7,84 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 594,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 188. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-etyl-4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 2-etyl-1-metylpiperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

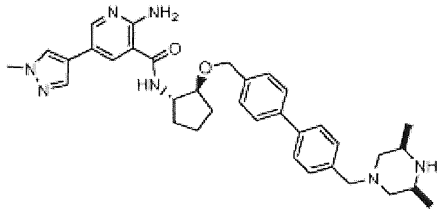


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 0,96 (br t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 1,62 (br d, *J*=14,48 Hz, 3 H) 1,81 (br d, *J*=7,43 Hz, 3 H) 1,92 (br s, 1 H) 2,04 (br s, 1 H) 2,16 (br d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 2,87 (s, 3 H) 3,20 (br d, *J*=14,09 Hz, 1 H) 3,45 (br d, *J*=13,30 Hz, 1 H) 3,70 (br d, *J*=13,30 Hz, 1 H) 3,81 (br d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,99 (br s, 1 H) 4,42 (br s, 1 H) 4,65 (s, 2 H) 7,41 (br d, *J*=8,22 Hz, 4 H) 7,55 (br d, *J*=7,43 Hz, 4 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 608,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 189. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,5-đimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng tert-butyl cis-2,6-đimetylpiperazin-1-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172 và sau đó khử bảo vệ bằng TFA.

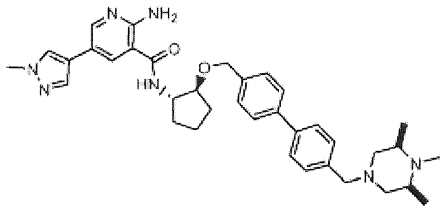


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,27 (br d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,64 (br d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 1,81 (br d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,96 - 2,24 (m, 3 H) 3,09 (d, *J*=12,91 Hz, 2 H) 3,62 (br s, 5 H) 3,68 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,00 (br s, 1 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 4,65 (s, 2 H) 7,34 - 7,46 (m, 4 H) 7,53 (br d, *J*=7,43 Hz, 4 H) 7,83 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 594,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 190. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng cis-1,2,6-trimetylpiperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

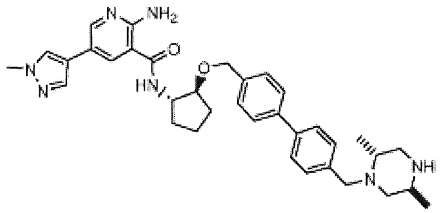


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,30 (br d, *J*=6,46 Hz, 6 H) 1,64 (br dd, *J*=13,50, 7,04 Hz, 1 H) 1,74 - 1,90 (m, 3 H) 2,00 - 2,09 (m, 1 H) 2,18 (br dd, *J*=12,91, 5,87 Hz, 1 H) 2,30 (br d, *J*=12,91 Hz, 3 H) 3,22 (br s, 3 H) 3,45 (br s, 2 H) 3,84 (br d, *J*=19,37 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,97 - 4,03 (m, 1 H) 4,38 - 4,45 (m, 1 H) 4,66 (s, 2 H) 4,69 (s, 1 H) 7,42 (br d, *J*=7,63 Hz, 4 H) 7,49 - 7,62 (m, 4 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 608,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 191. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((trans-2,5-đimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

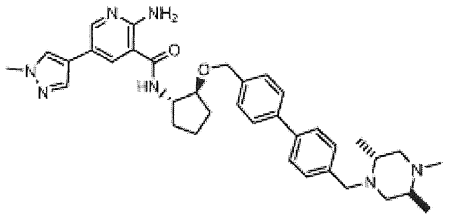
Bằng cách sử dụng trans-2,5-đimetylpiperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



MS (ESI, m/z): 594,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 192. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(((2R,5S)-2,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

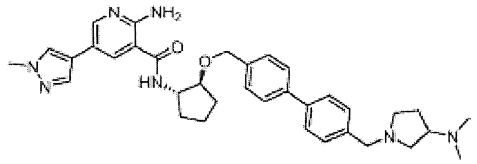
Bằng cách sử dụng trans-1,2,5-trimetylpiperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



MS (ESI, m/z): 608,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 193. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

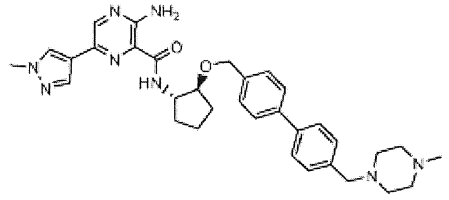
Bằng cách sử dụng N,N-đimetyl-3-pyroliđinamin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



MS (ESI, m/z): 594,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 194. 3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)pyrazin-2-carboxamit

Bằng cách sử dụng axit 3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

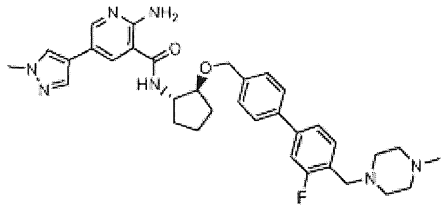


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,60 - 1,69 (m, 1 H) 1,70 - 1,78 (m, 1 H) 1,78 - 1,87 (m, 2 H) 2,03 - 2,20 (m, 3 H) 2,88 (d, *J*=1,76 Hz, 3 H) 3,00 (br s, 4 H) 3,34 (br d, *J*=11,74 Hz, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,91 (br d, *J*=11,74 Hz, 2 H) 3,99 - 4,06 (m, 1 H) 4,33 - 4,40 (m, 1 H) 4,59 - 4,70 (m, 2 H) 7,38 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,42 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,47 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,52 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 581,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 195. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-flo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (3-flo-4-formylphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

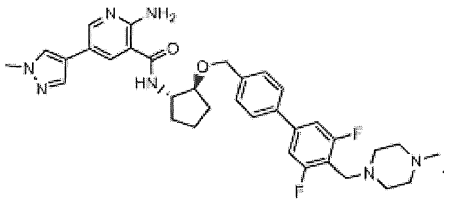


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,63 (br dd, *J*=13,69, 7,04 Hz, 1 H) 1,72- 1,90 (m, 3 H) 1,96 - 2,09 (m, 1 H) 2,10 - 2,23 (m, 1 H) 2,90 (s, 3 H) 3,05 - 3,27 (m, 4 H) 3,34 - 3,51 (m, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 3,94 - 4,01 (m, 1 H) 4,07 (s, 2 H) 4,34 - 4,47 (m, 1 H) 4,60 - 4,73 (m, 2 H) 5,47 (s, 1 H) 7,35 (br d, *J*=11,35 Hz, 1 H) 7,42 (br d, *J*=7,83 Hz, 3 H) 7,50 (br t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,17 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 598,7 $[M+H]^+$

Ví dụ 196. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-điflo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit ((3,5-điflo-4-formylphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

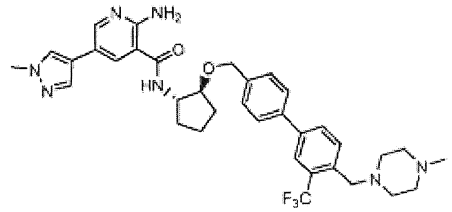


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,63 (br dd, *J*=13,30, 7,04 Hz, 1 H) 1,71 - 1,91 (m, 3 H) 2,03 (br dd, *J*=12,91, 5,48 Hz, 1 H) 2,12- 2,23 (m, 1 H) 2,87 (s, 3 H) 2,94 (br d, *J*=18,00 Hz, 3 H) 3,32 (br s, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 3,99 (br s, 1 H) 4,40 (br d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 4,62- 4,77 (m, 2 H) 7,24 (br d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 7,44 (m, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,57 (m, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 616,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 197. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-formyl-3-(triflometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

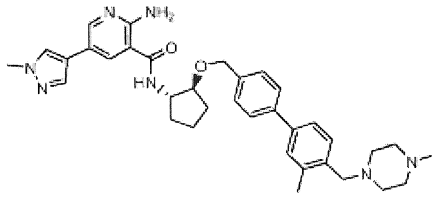


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,59 - 1,71 (m, 1 H) 1,75 - 1,89 (m, 3 H) 1,99 - 2,10 (m, 1 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 2,91 (s, 3 H) 3,47 (br d, *J*=1,57 Hz, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,02 (br d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 4,39 - 4,46 (m, 1 H) 4,69 (s, 2 H) 7,47 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,60 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,83 (d, *J*=8,22 Hz, 4 H) 7,98 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 648,32 $[M+H]^+$

Ví dụ 198. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-metyl-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-formyl-3-metylphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

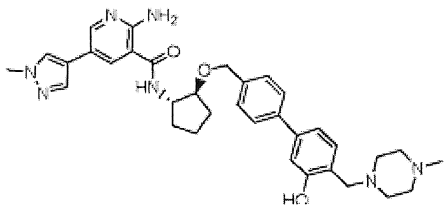


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (br dd, *J*=13,11, 6,85 Hz, 2 H) 1,72- 1,90 (m, 3 H) 1,82 (br s, 1 H) 1,94 - 2,09 (m, 2 H) 2,10 - 2,24 (m, 2 H) 2,43 (s, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 3,29 - 3,31 (m, 11 H) 3,69 (s, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 3,93 - 3,96 (m, 1 H) 4,01 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,16 (s, 1 H) 4,37 - 4,47 (m, 1 H) 4,66 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,51 - 7,55 (m, 1 H) 7,52- 7,59 (m, 1 H) 7,85 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 594,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 199. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hyđroxy-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-formyl-3-hyđroxyphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



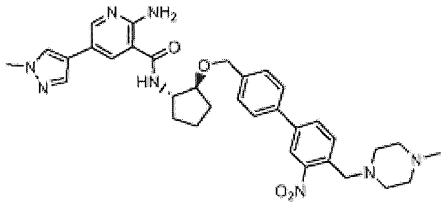
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (br dd, *J*=12,72, 6,85 Hz, 1 H) 1,74 - 1,90 (m, 3 H) 2,05 (br s, 1 H) 2,12- 2,26 (m, 1 H) 2,82 (d, *J*=3,13 Hz, 3 H) 3,13 (br s, 5 H) 3,91 (s, 3 H) 4,01 (br d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 4,05 (s, 1 H) 4,08 (s, 1 H) 4,38 - 4,46 (m, 1 H) 4,66 (s, 2 H) 7,05 (s, 1 H) 7,28 (br d, *J*=8,61 Hz, 1

H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H) 7,32 (br d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,52 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,54 - 7,59 (m, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 596,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 200. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-nitro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-formyl-3-nitrophenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

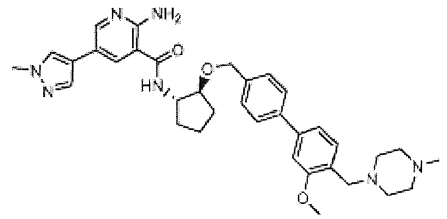


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (dt, *J*=13,89, 7,14 Hz, 1 H) 1,74 - 1,91 (m, 3 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 2,13 - 2,24 (m, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 3,35 - 3,39 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,92- 3,95 (m, 2 H) 3,99 - 4,03 (m, 1 H) 4,39 - 4,47 (m, 1 H) 4,69 (d, *J*=3,13 Hz, 2 H) 7,48 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,60 - 7,65 (m, 4 H) 7,83 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,02 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 625,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 201. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-metoxy-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-formyl-3-metoxyphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

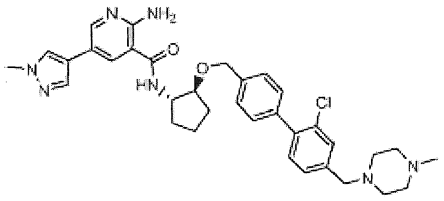


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,65 (br dd, *J*=13,50, 6,46 Hz, 1 H) 1,74 - 1,91 (m, 3 H) 1,99 - 2,10 (m, 1 H) 2,19 (br d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 2,81 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 3,98 - 4,07 (m, 1 H) 4,43 (br d, *J*=3,52 Hz, 1 H) 4,68 (s, 2 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 7,37 - 7,47 (m, 3 H) 7,59 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 610,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 202. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-clo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

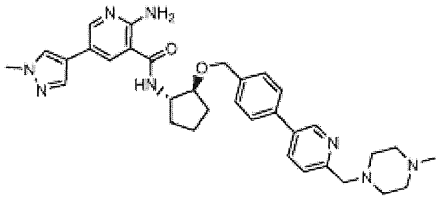
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (2-clo-4-formylphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



MS (ESI, m/z): 614,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 203. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)pyriđin-3-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit ((6-formylpyriđin-3-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

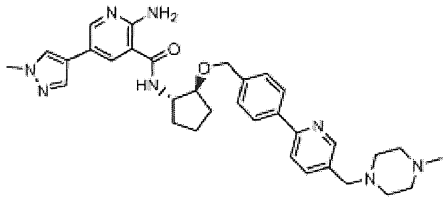


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,65 (dt, *J*=13,60, 7,09 Hz, 1 H) 1,74 - 1,90 (m, 3 H) 2,05 (br dd, *J*=13,11, 6,46 Hz, 1 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 2,90 (s, 3 H) 3,91 - 3,94 (m, 3 H) 3,99 - 4,06 (m, 1 H) 4,43 (br dd, *J*=11,93, 6,85 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,64 - 7,68 (m, 2 H) 7,72 (br dd, *J*=12,33, 8,41 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 581,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 204. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)pyriđin-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (5-formylpyriđin-2-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

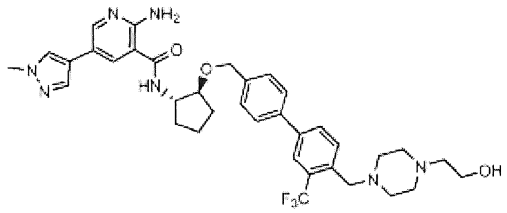


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,66 (td, *J*=14,09, 7,04 Hz, 1 H) 1,76 - 1,92 (m, 3 H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 2,19 (br s, 1 H) 2,90 (s, 3 H) 3,64 (s, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,98 - 4,07 (m, 1 H) 4,38 - 4,48 (m, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 7,90 (dd, *J*=8,41, 1,76 Hz, 3 H) 7,98 (s, 1 H) 8,02 (br d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 581,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 205. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-formyl-3-(triflometyl)phenyl)boronic và 2-(piperazin-1-yl)ethan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



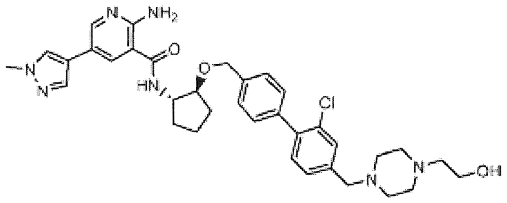
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,57 - 1,72 (m, 1 H) 1,75 - 1,90 (m, 3 H) 2,04 (dt, *J*=12,81, 6,70 Hz, 1 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 3,82 (s, 2 H) 3,86 - 3,90 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,97 - 4,05 (m, 1 H) 4,43 (br dd, *J*=11,93, 6,46 Hz, 1

H) 4,69 (s, 2 H) 7,48 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,60 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,81 - 7,87 (m, 3 H) 7,99 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 678,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 206. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-clo-4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

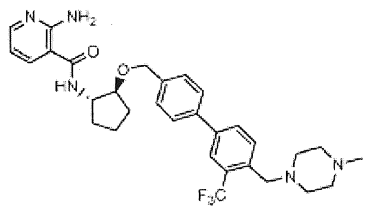
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (2-clo-4-formylphenyl)boronic và 2-(piperazin-1-yl)ethan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.



MS (ESI, m/z): 644,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 207. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 2-aminonicotinic và pinacol este của axit (4-formyl-3-(triflometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

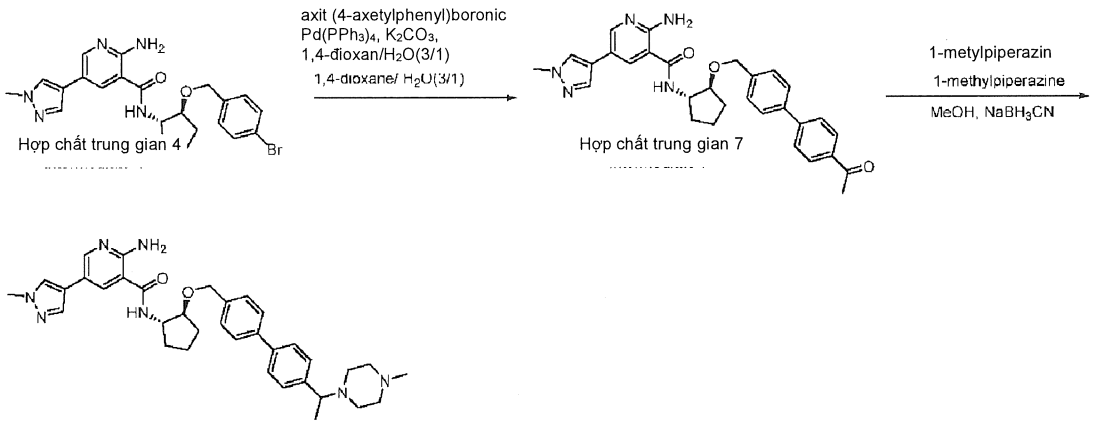


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,53 - 1,69 (m, 1 H) 1,76 - 1,89 (m,3 H) 2,01 (s, 1 H) 2,18 (br dd, *J*=13,30, 5,87 Hz, 1 H) 2,48 (br s, 2 H) 2,91 (s, 3 H) 3,82 (s, 2 H) 3,99 (br d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 4,40 (br d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 4,68 (d, *J*=4,30 Hz, 2 H) 6,95 (dd, *J*=7,43, 6,26 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,62 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,84 - 7,92 (m, 3 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,32 (dd, *J*=7,43, 1,56 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 568,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 208. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 208:




Hợp chất trung gian 7. Bổ sung $K_2CO_3$ (88 mg, 0,64 mmol) sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0,01 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 4 (100 mg, 0,21 mmol) và axit (4-axetylphenyl)boronic (52 mg, 0,32 mmol) trong 1,2 ml 1,4-đioxan/ nước (3/1). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan. Sau khi cô trong chân không, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra 80 mg chất rắn màu trắng nhờ

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (br dd, *J*=13,21, 7,34 Hz, 1 H) 1,74 - 1,88 (m, 3 H) 2,05 (br dd, *J*=12,62, 7,34 Hz, 1 H) 2,17 (br dd, *J*=13,21, 5,58 Hz, 1 H) 2,62 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 3,96 - 4,01 (m, 1 H) 4,38 - 4,45 (m, 1 H) 4,61 - 4,73 (m, 2 H) 7,45 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,60 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,66 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,01 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,18 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,44 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 510,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 208. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

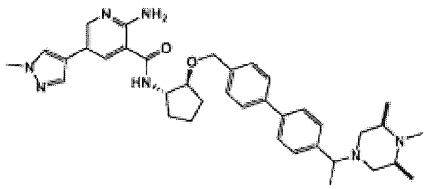
Bổ sung 1-metylpiperazin (14 µl, 0,12 mmol) sau đó là $NaBH_3CN$(11 mg, 0,18 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 7 (30 mg, 0,06 mmol) trong 0,4 ml metanol. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó bổ sung nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 17 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,40 (d, *J*=6,46 Hz, 3 H) 1,59 (br dd, *J*=13,21, 7,34 Hz, 1 H) 1,73 - 1,85 (m, 3 H) 1,98 - 2,05 (m, 1 H) 2,15 (br dd, *J*=13,21, 5,58 Hz, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,35 - 2,77 (m, 8 H) 3,41 - 3,48 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,90 - 3,99 (m, 1 H) 4,37 - 4,44 (m, 1 H) 4,61 - 4,70 (m, 2 H) 7,34 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,39 (br d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,48 (br d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,50 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 7,82 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,22- 8,26 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 594,7 $[M+H]^+$

Ví dụ 209. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

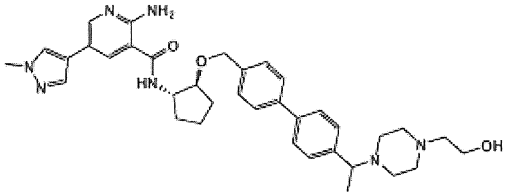
Bằng cách sử dụng (2S,6R)-1,2,6-trimetylpiperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 208.



MS (ESI, m/z): 622,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 210. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 1-(2-hyđroxyetyl)piperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 208.

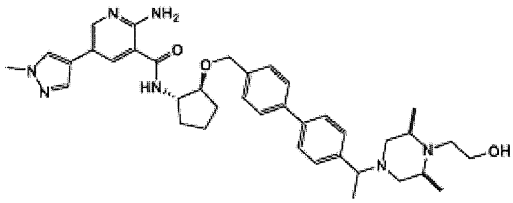


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (br dd, *J*=13,50, 7,04 Hz, 1 H) 1,69 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,75 - 1,88 (m, 3 H) 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 2,18 (br dd, *J*=13,50, 5,87 Hz, 1 H) 3,16 - 3,23 (m, 2 H) 3,23 - 3,27 (m, 2 H) 3,53 (br s, 4 H) 3,84 (br t, *J*=4,99 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,98 - 4,03 (m, 1 H) 4,25 (br d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 4,38 - 4,45 (m, 1 H) 4,64 - 4,70 (m, 2 H) 7,43 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,51 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,56 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 624,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 211. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-((3S,5R)-4-(2-hyđroxyetyl)-3,5-đimetylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

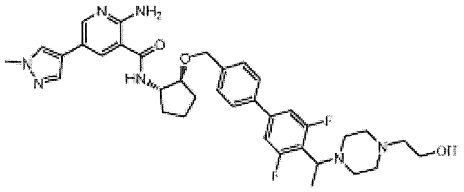
Bằng cách sử dụng 2-(cis-2,6-đimetylpiperazin-1-yl)ethan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 208.



MS (ESI, m/z): 652,4 $[M+H]^+$

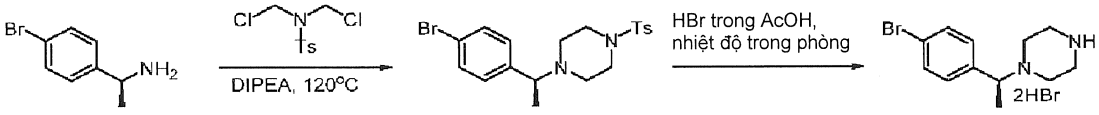
Ví dụ 212. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-điflo-4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-axetyl-3,5-điflophenyl)boronic và 2-(piperazin-1-yl)ethan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 208.



MS (ESI, m/z): 660,32 $[M+H]^+$

Sơ đồ điều chế hợp chất trung gian 9:




hợp chất trung gian 6 hợp chất trung gian 9

Hợp chất trung gian 8. Gia nhiệt hỗn hợp của (S)-1-(4-bromophenyl)etylamin (300 mg, 1,50 mmol) và (N,N-bis(2-cloetyl)-4-metylbenzensulfonamit (533 mg, 1,80 mmol) trong 3 ml DIPEA ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 24 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan. Sau khi cô trong chân không, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra 500 mg chất rắn màu trắng nhờ

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ phần triệu 1,16 (d, $J$=6,46 Hz, 3 H) 2,27 - 2,33 (m, 2 H) 2,39 (s, 5 H) 2,78 (br s, 4 H) 3,37 - 3,44 (m, 1 H) 7,16 (d, $J$=7,87 Hz, 2 H) 7,43 (t, $J$=7,59 Hz, 4 H) 7,55 - 7,60 (m, 2 H) :

MS (ESI, m/z): 423,1/ 425,2 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 9. (S)-1-(1-(4-bromophenyl)etyl)piperazin

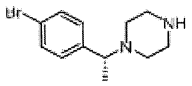
Khuấy hợp chất trung gian 8 (0,5 g, 1,1 mmol) trong 5 ml HBr trong AcOH ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sau khi cô trong chân không, pha loãng sản phẩm thô bằng EtOAC và thu gom chất rắn bằng cách lọc để tạo ra 0,5 g chất rắn màu trắng nhờ

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ phần triệu 1,63 (br s, 3 H) 3,40 (br s, 1 H) 3,47 - 3,72 (br s, 8 H) 7,54 (br s, 2 H) 7,69 (br d, $J$=7,63 Hz, 2 H);

MS (ESI, m/z): 269,1/ 271,4 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 10. (R)-1-(1-(4-bromophenyl)etyl)piperazin

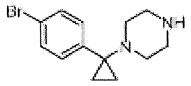
Bằng cách sử dụng (R)-1-(4-Bromophenyl)etylamin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất trung gian 9.



MS (ESI, m/z): 269,1/ 271,4 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 11. 1-(1-(4-bromophenyl)xyclopropyl)piperazin

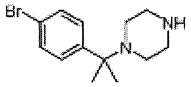
Bằng cách sử dụng 1-(4-Bromophenyl)xyclopropan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất trung gian 9.



MS (ESI, m/z): 281,1/ 283,4 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 12. 1-(2-(4-bromophenyl)propan-2-yl)piperazin

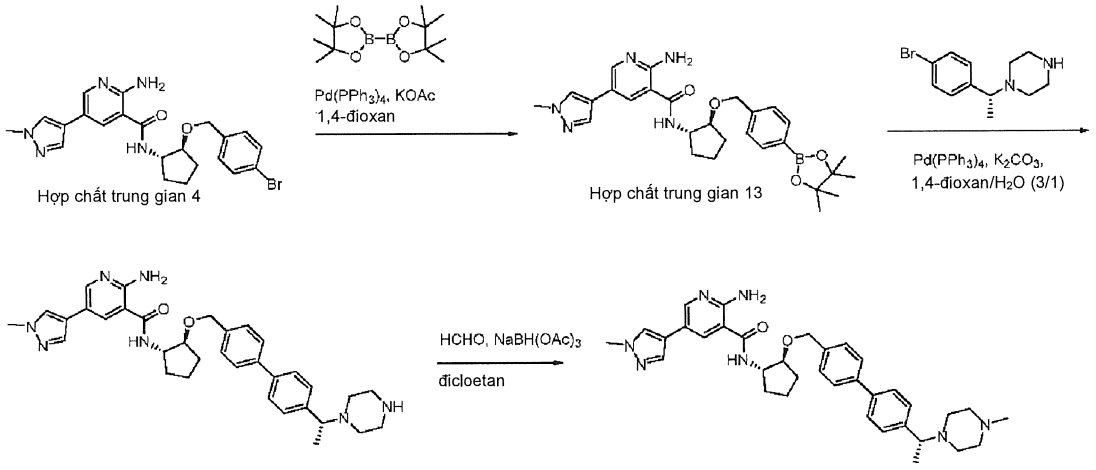
Bằng cách sử dụng 2-(4-Bromophenyl)propan-2-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất trung gian 9.



MS (ESI, m/z): 283,1/ 285,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 213 và Ví dụ 214.

Sơ đồ điều chế hợp chất của Ví dụ 213 và Ví dụ 214;



Hợp chất trung gian 13. Bổ sung KOAc (0,35 g, 3,57 mmol) sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (69 mg, 0,06 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 4 (0,56 g, 1,19 mmol) và bis(pinacalato)đibo (0,6 g, 2,38 mmol) trong 6 ml 1,4-đioxan. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 5 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và được phân chia giữa nước và EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan. Sau khi cô trong chân không, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra 0,5 g chất rắn màu vàng sáng.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,19 (s, 6 H) 1,30 (s, 6 H) 1,60 (br dd, *J*=13,30, 7,04 Hz, 1 H) 1,68 - 1,88 (m, 3 H) 1,93 - 2,06 (m, 1 H) 2,15 (br dd, *J*=13,11, 6,06 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,92- 3,99 (m, 1 H) 4,32- 4,44 (m, 1 H) 4,64 (s, 2 H) 7,33 (m, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,66 (m, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,20 - 8,30 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 518,3 $[M+H]^+$

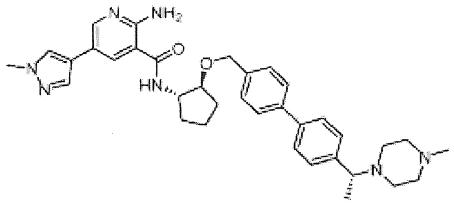
Ví dụ 213. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bổ sung $K_2CO_3$ (120 mg, 0,87 mmol) sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,01 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 13 (150 mg, 0,29 mmol) và hợp chất trung gian 10 (100 mg, 0,29 mmol) trong 1,5 ml 1,4-đioxan/ nước (3/1). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan. Sau khi cô trong chân không, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra 130 mg chất rắn màu trắng nhờ

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,40 (d, *J*=6,46 Hz, 3 H) 1,54 - 1,63 (m, 1 H) 1,73 - 1,86 (m, 3 H) 1,98 - 2,05 (m, 1 H) 2,12- 2,19 (m, 1 H) 2,40 (br s, 2 H) 2,82 (t, *J*=4,99 Hz, 4 H) 3,40 (q, *J*=6,46 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,95 (dt, *J*=6,90, 4,48 Hz, 1 H) 4,41 (td, *J*=7,63, 4,70 Hz, 1 H) 4,61 - 4,70 (m, 2 H) 5,48 (s, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,39 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,44 - 7,49 (m, 2 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,97 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 580,6 $[M+H]^+$

Ví dụ 214. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit



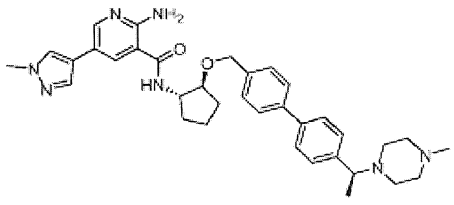
Bổ sung formalđehyt (0,005 ml, 0,06 mmol) sau đó là $NaBH(OAc)_3$ (13 mg, 0,09 mmol) vào hợp chất 213 (20 mg, 0,03 mmol) trong 0,2 ml 1,2-đicloetan. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 15 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (dd, *J*=13,50, 7,04 Hz, 1 H) 1,71 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,75 - 1,88 (m, 3 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 2,12- 2,23 (m, 1 H) 2,91 (s, 3 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,52 (br s, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 4,00 (dt, *J*=6,46, 4,40 Hz, 1 H) 4,32 (q, *J*=6,65 Hz, 1 H) 4,42 (td, *J*=7,34, 4,11 Hz, 1 H) 4,63 - 4,71 (m, 2 H) 7,43 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,52 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,56 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 594,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 215. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 214.



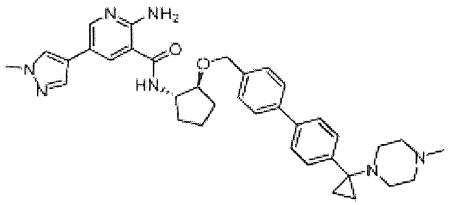
$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,51 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,64 (br dd, *J*=13,21, 6,75 Hz, 1 H) 1,76 - 1,85 (m, 3 H) 2,01 - 2,06 (m, 1 H) 2,14 (s, 1

H) 2,15 - 2,20 (m, 1 H) 2,84 (s, 3 H) 3,82 (br d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,98 - 4,02 (m, 1 H) 4,42 (br dd, *J*=6,75, 3,23 Hz, 1 H) 4,66 (s, 2 H) 7,42 (dd, *J*=8,22, 1,76 Hz, 4 H) 7,54 - 7,59 (m, 4 H) 7,86 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 594,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 216. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 214.

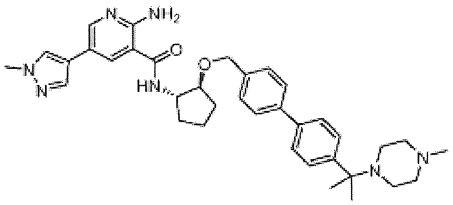


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 0,85 - 0,88 (m, 1 H) 0,89 - 0,92 (m, 1 H) 0,99 - 1,01 (m, 1 H) 1,01 - 1,04 (m, 1 H) 1,64 (br dd, *J*=13,50, 6,46 Hz, 1 H) 1,75 - 1,88 (m, 3 H) 2,01 - 2,07 (m, 1 H) 2,16 - 2,24 (m, 2 H) 2,79 (d, *J*=1,76 Hz, 3 H) 3,00 (br s, 2 H) 3,15 - 3,21 (m, 2 H) 3,34 - 3,43 (m, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 4,00 (dt, *J*=6,46, 4,11 Hz, 1 H) 4,42 (td, *J*=7,34, 4,70 Hz, 1 H) 4,66 (s, 2 H) 7,26 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 7,37 - 7,40 (m, 2 H) 7,40 - 7,43 (m, 2 H) 7,49 - 7,52 (m, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,54 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 606,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 217. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 214.

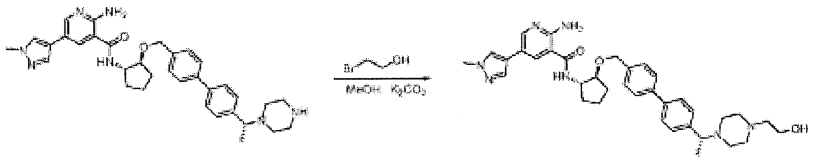


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,49 (s, 5 H) 1,60 - 1,61 (m, 1 H) 1,60 - 1,66 (m, 1 H) 1,80 - 1,88 (m, 3 H) 2,02- 2,08 (m, 1 H) 2,17 (br s, 1 H) 2,87 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,02 (br s, 1 H) 4,40 - 4,47 (m, 1 H) 4,67 (s, 2 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,51 - 7,58 (m, 4 H) 7,58 - 7,62 (m, 2 H) 7,85 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 608,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 218. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 218;



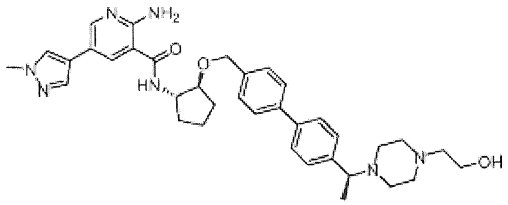
Bổ sung 2-bromothanol (4 µl, 0,05 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất 213 (20 mg, 0,03 mmol) và $K_2CO_3$ (14 mg, 0,1 mmol) trong 0,3 ml metanol. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi cô trong chân không, tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC để tạo ra 10 mg chất rắn màu trắng nhờ

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,60 - 1,71 (m, 1 H) 1,75 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,76 - 1,85 (m, 3 H) 2,00 - 2,09 (m, 1 H) 2,14 - 2,23 (m, 1 H) 3,33 - 3,44 (m, 2 H) 3,56 - 3,73 (m, 4 H) 3,83 - 3,87 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,00 (dt, *J*=6,60, 4,33 Hz, 1 H) 4,38 - 4,45 (m, 2 H) 4,64 - 4,70 (m, 2 H) 7,43 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,54 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,56 - 7,61 (m, 2 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 624,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 219. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 213 và ví dụ 218.

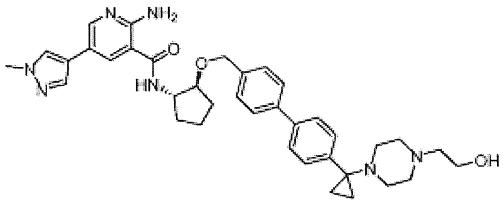


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,58 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,64 (br dd, *J*=13,21, 6,75 Hz, 1 H) 1,72- 1,87 (m, 3 H) 2,00 - 2,07 (m, 1 H) 2,15 - 2,23 (m, 1 H) 2,99 (br s, 2 H) 3,17 - 3,22 (m, 3 H) 3,35 - 3,44 (m, 4 H) 3,80 - 3,85 (m, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 3,96 - 4,03 (m, 2 H) 4,42 (td, *J*=7,34, 4,11 Hz, 1 H) 4,66 (s, 2 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,46 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,55 - 7,57 (m, 2 H) 7,60 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 624,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 220. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 213 và ví dụ 218.



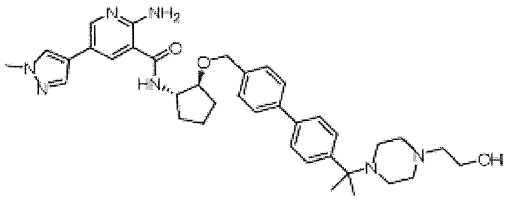
$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 0,85 - 0,88 (m, 1 H) 0,91 - 0,94 (m, 1 H) 1,00 - 1,03 (m, 1 H) 1,05 - 1,07 (m, 1 H) 1,64 (dd, *J*=13,21, 6,75 Hz, 1 H) 1,74 - 1,86 (m, 2 H) 1,99 - 2,07 (m, 1 H) 2,15 - 2,21 (m, 1 H) 3,13 - 3,18 (m, 3 H) 3,76 - 3,81 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,97 - 4,04 (m, 1 H) 4,39 - 4,45 (m, 1 H)

4,61 - 4,71 (m, 2 H) 7,25 - 7,28 (m, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 3 H) 7,49 - 7,58 (m, 4 H) 7,85 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 636,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 221. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 213 và ví dụ 218.

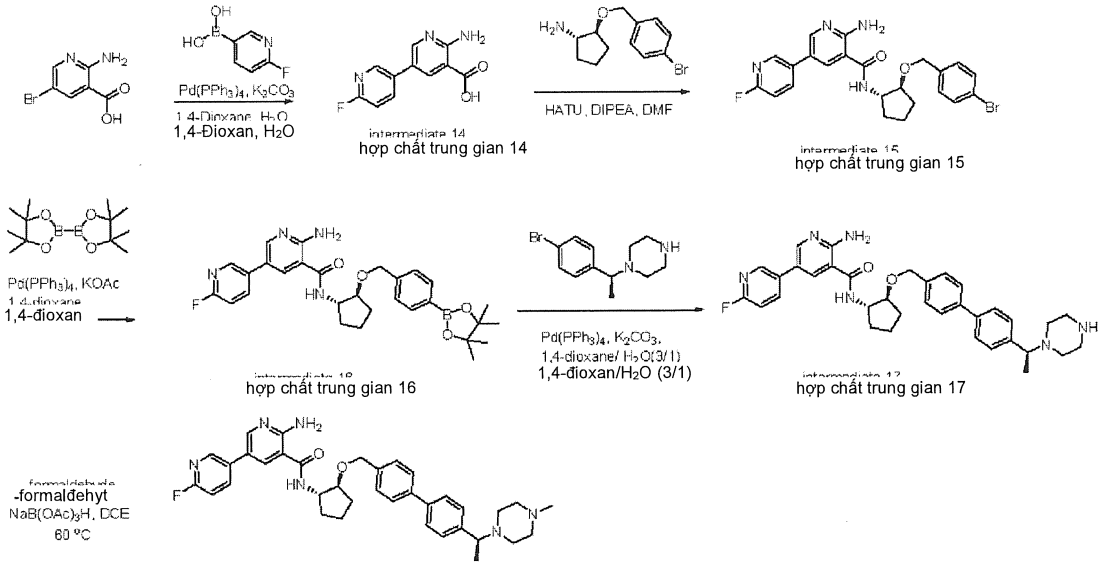


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,35 - 1,44 (m, 6 H) 1,60 (br dd, *J*=12,91, 7,43 Hz, 1 H) 1,73 - 1,89 (m, 3 H) 2,03 (br dd, *J*=13,50, 6,46 Hz, 1 H) 2,11 - 2,21 (m, 1 H) 2,48 - 2,62 (m, 9 H) 3,67 (t, *J*=6,06 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,96 (dt, *J*=6,95, 4,55 Hz, 1 H) 4,36 - 4,46 (m, 1 H) 4,59 - 4,72 (m, 2 H) 7,40 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,43 - 7,49 (m, 2 H) 7,53 (dd, *J*=12,72, 8,41 Hz, 4 H) 7,75 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,97 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 624,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 222. 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 222:




Hợp chất trung gian 14.

Bằng cách sử dụng axit 6-flopyriđin-3-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất trung gian 2.

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ phần triệu 7,20 (dd, *J*=8,51, 2,64 Hz, 1 H) 8,20 (td, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 234,1 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 15.

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất trung gian 4.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,60 (br dd, *J*=13,30, 7,04 Hz, 1 H) 1,71 - 1,84 (m, 3 H) 2,00 (br dd, *J*=13,30, 6,26 Hz, 1 H) 2,10 - 2,21 (m, 1 H) 3,92 (dt, *J*=6,55, 4,35 Hz, 1 H) 4,39 (td, *J*=7,34, 4,50 Hz, 1 H) 4,58 (s, 2 H) 7,15 (dd, *J*=8,41, 2,54 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 8,08 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,12- 8,21 (m, 1 H) 8,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 485,2/ 487,3 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 16.

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 15, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất trung gian 13.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,18 (s, 12 H) 1,58 (br dd, *J*=13,21, 7,34 Hz, 1 H) 1,69 - 1,84 (m, 3 H) 1,96 - 2,03 (m, 1 H) 2,15 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 3,93 (br d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 4,39 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 7,13 (dd, *J*=8,51, 2,64 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,49 - 7,57 (m, 1 H) 7,64 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 8,07 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,10 - 8,18 (m, 1 H) 8,33 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 533,3 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 17.

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 16, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất 213.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,61 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,64 (br s, 1 H) 1,77 - 1,86 (m, 3 H) 2,02- 2,08 (m, 1 H) 2,16 - 2,22 (m, 1 H) 3,02 (br s, 2 H) 3,13 (br s, 2 H) 3,32- 3,40 (m, 4 H) 3,97 - 4,02 (m, 2 H) 4,05 (br d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 4,41 - 4,46 (m, 1 H) 4,67 (d, *J*=3,91 Hz, 2 H) 7,16 (br dd, *J*=8,41, 2,54 Hz, 1 H) 7,43 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,48 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,55 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,60 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 8,19 (td, *J*=8,02, 2,74 Hz, 1 H) 8,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,47 (br d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 595,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 222. 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 214.

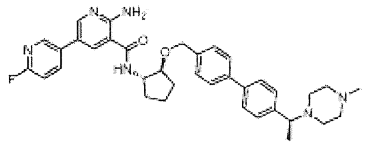
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,57 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,63 (br dd, *J*=13,50, 6,85 Hz, 1 H) 1,72- 1,89 (m, 3 H) 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 2,14 - 2,23 (m, 1 H) 2,87 (s, 3 H) 3,90 - 3,97 (m, 1 H) 3,97 - 4,05 (m, 1 H) 4,40 - 4,47 (m, 1 H) 4,63 - 4,71 (m, 2 H) 7,16 (dd, *J*=8,61, 2,74 Hz, 1 H) 7,32- 7,50 (m, 4 H) 7,55 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,58 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,19 (ddd, *J*=8,61, 7,43,

2,74 Hz, 1 H) 8,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 609,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 223. 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 222.

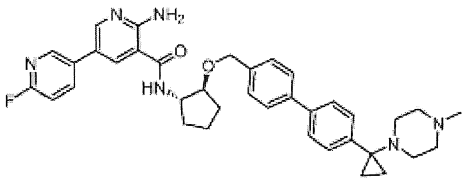


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,49 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,63 (br d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 1,84 (br d, *J*=15,65 Hz, 3 H) 2,06 (br s, 1 H) 2,19 (br d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 2,84 (s, 3 H) 3,74 (br d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 4,00 (br s, 1 H) 4,43 (br s, 1 H) 4,67 (d, *J*=3,13 Hz, 2 H) 7,15 (br dd, *J*=9,00, 2,74 Hz, 1 H) 7,42 (dd, *J*=7,83, 3,52 Hz, 4 H) 7,54 (br dd, *J*=7,83, 5,09 Hz, 4 H) 8,15 - 8,22 (m, 1 H) 8,35 (br d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,50 (br d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 609,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 224. 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 222.



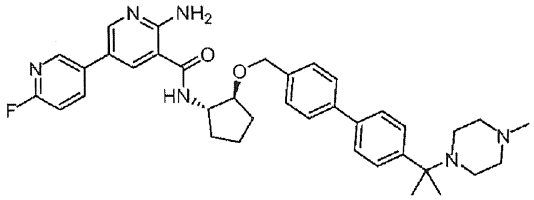
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 0,91 - 0,95 (m, 2 H) 1,01 - 1,06 (m, 2 H) 1,64 (br dd, *J*=13,21, 6,75 Hz, 1 H) 1,76 - 1,85 (m, 3 H) 2,01 - 2,06 (m, 1 H) 2,14 (s, 1 H) 2,15 - 2,20 (m, 1 H) 2,80 (s, 3 H) 3,34 (s, 2 H) 3,99 (br d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 4,43 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,67 (d, *J*=3,52 Hz, 2 H) 7,12-

7,16 (m, 1 H) 7,40 (dd, *J*=14,28, 8,41 Hz, 4 H) 7,52 (br dd, *J*=8,22, 3,91 Hz, 4 H) 8,18 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 621,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 225. 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)--5-carboxamit

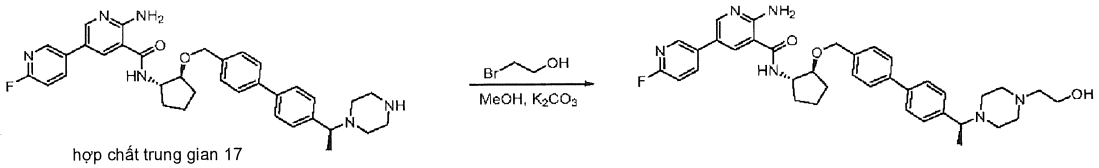
Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 222.



MS (ESI+) *m/z* 623,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 226. 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 226:




hợp chất trung gian 17

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 218.

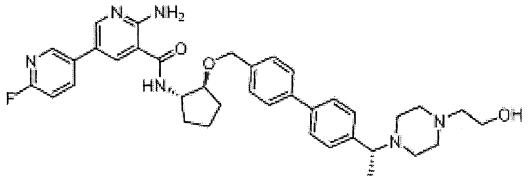
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,58 - 1,68 (m, 4 H) 1,77 - 1,87 (m, 3 H) 2,02- 2,09 (m, 1 H) 2,15 - 2,23 (m, 1 H) 3,13 (br s, 2 H) 3,17 - 3,26 (m, 2 H) 3,46 (br s, 4 H) 3,77 (br s, 1 H) 3,82- 3,87 (m, 2 H) 4,02 (br d, *J*=4,70 Hz, 2 H) 4,11 (br d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 4,44 (br dd, *J*=11,74, 7,43 Hz, 1 H) 4,67 (d, *J*=2,74 Hz, 2 H) 7,17 (dd, *J*=8,61, 2,74 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,49 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,56 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,62 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 8,20

(td, *J*=8,02, 2,74 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,48 (br d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,57 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 639,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 227. 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

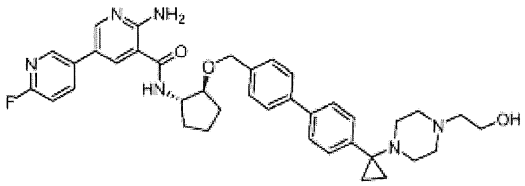
Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 226.



MS (ESI+) *m/z* 639,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 228. 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

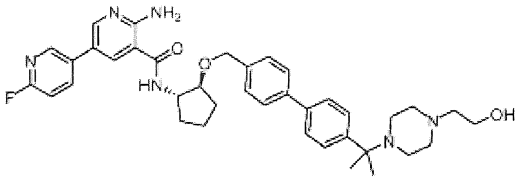
Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 226.



MS (ESI+) *m/z* 651,6 $[M+H]^+$

Ví dụ 229. 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

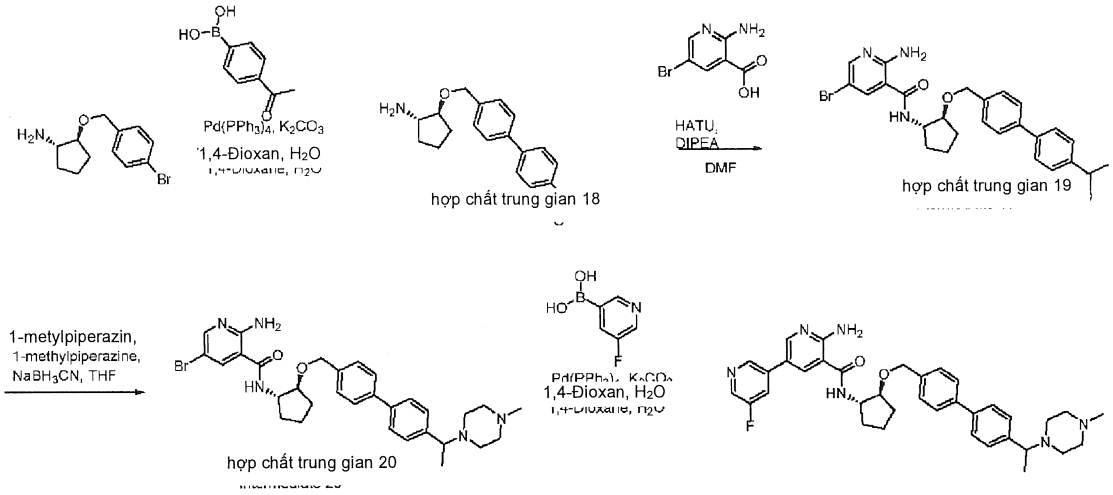
Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 226.



MS (ESI+) *m/z* 653,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 230. 6-amino-5'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 230:




Hợp chất trung gian 18.

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-bromobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất trung gian 7.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,58 - 1,65 (m, 1 H) 1,74 - 1,85 (m, 3 H) 2,01 - 2,08 (m, 1 H) 2,12- 2,18 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 3,41 - 3,48 (m, 1 H) 3,92 (q, *J*=5,87 Hz, 1 H) 4,45 - 4,55 (m, 2 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,43 - 7,50 (m, 3 H) 7,65 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 310,1 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 19.

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 18, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất trung gian 4.

$^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ phần triệu 1,45 - 1,54 (m, 1 H) 1,71 - 1,82 (m, 2 H) 1,84 - 1,92 (m, 1 H) 1,92- 2,02 (m, 1 H) 2,23 - 2,33 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,81 - 3,91 (m, 1 H) 4,29 - 4,44 (m, 1 H) 4,63 - 4,75 (m, 2 H) 5,90 (br d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 6,35 (br s, 2 H) 7,44 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,56 - 7,62 (m, 3 H) 7,66 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,01 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,15 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 508,1/510,2 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 20.

Bổ sung 1-metylpiperazin (0,13 ml, 1,18 mmol) sau đó là $Ti(OiPr)_4$ (0,7 ml, 2,36 mmol) vào hợp chất trung gian 19 (300 mg, 0,59 mmol) trong 3 ml THF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 4 giờ và sau đó bổ sung $NaBH_3CN$ (0,11 g, 1,18 mmol). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ và chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$. Sau khi cô trong chân không, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra 200 mg chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,55 - 1,61 (m, 1 H) 1,64 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,72- 1,84 (m, 3 H) 1,97 - 2,05 (m, 1 H) 2,09 - 2,17 (m, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 3,11 (br s, 2 H) 3,36 - 3,49 (m, 4 H) 3,95 (dt, *J*=6,75, 4,26 Hz, 1 H) 4,14 (br d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 4,35 (td, *J*=7,34, 4,70 Hz, 1 H) 4,61 - 4,68 (m, 2 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,50 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,57 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 592,2/594,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 230. 6-amino-5'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 và axit 5-flopyriđin-3-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất trung gian 14.

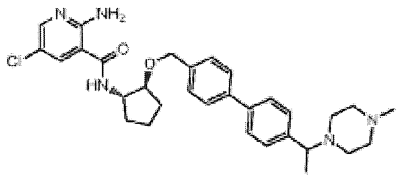
$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,54 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,63 (br dd, *J*=13,21, 6,75 Hz, 1 H) 1,77 - 1,86 (m, 3 H) 2,04 (br dd, *J*=12,91, 7,04 Hz, 1 H) 2,16 - 2,23 (m, 1 H) 2,85 (s, 3 H) 3,88 (br d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 3,97 - 4,03 (m,

1 H) 4,43 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,64 - 4,70 (m, 2 H) 7,42 (br dd, *J*=8,22, 4,11 Hz, 4 H) 7,53 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,56 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,96 (br d, *J*=9,39 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,50 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,70 (br s, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 609,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 231. 2-amino-5-clo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 2-amino-5-clonicotinic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian 20.

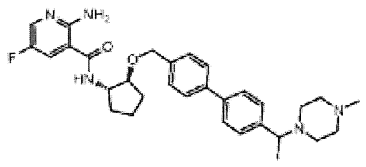


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,60 (dt, *J*=13,60, 7,09 Hz, 1 H) 1,66 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,73 - 1,87 (m, 3 H) 1,98 - 2,06 (m, 1 H) 2,10 - 2,20 (m, 1 H) 2,90 (s, 2 H) 3,15 (br s, 2 H) 3,45 (br s, 4 H) 3,96 (dt, *J*=6,65, 4,30 Hz, 1 H) 4,18 (q, *J*=6,65 Hz, 1 H) 4,37 (td, *J*=7,24, 4,30 Hz, 1 H) 4,61 - 4,71 (m, 2 H) 7,43 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,52 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,59 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,67 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,09 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 548,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 232. 2-amino-5-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

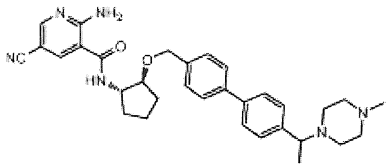
Bằng cách sử dụng axit 2-amino-5-flonicotinic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian 20.



MS (ESI, m/z): 532,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 233. 2-amino-5-xyano-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

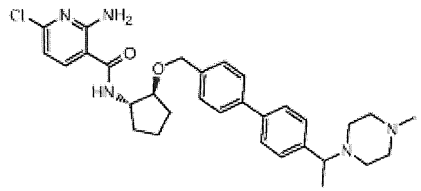
Bằng cách sử dụng axit 2-amino-5-xyanonicotinic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian 20.



MS (ESI, m/z): 539,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 234. 2-amino-6-clo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 2-amino-6-clonicotinic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian 20.

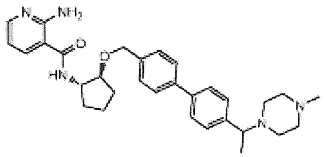


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,56 (br dd, *J*=13,11, 7,24 Hz, 1 H) 1,66 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,70 - 1,85 (m, 3 H) 2,01 (br dd, *J*=13,11, 6,46 Hz, 1 H) 2,07 - 2,19 (m, 2 H) 2,90 (s, 3 H) 3,09 - 3,21 (m, 2 H) 3,39 - 3,58 (m, 4 H) 3,87 - 3,96 (m, 1 H) 4,19 (br d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 4,35 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,57 - 4,73 (m, 2 H) 6,56 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,42 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,52 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,56 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,66 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,73 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 548,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 235. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 2-aminonicotinic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian 20.

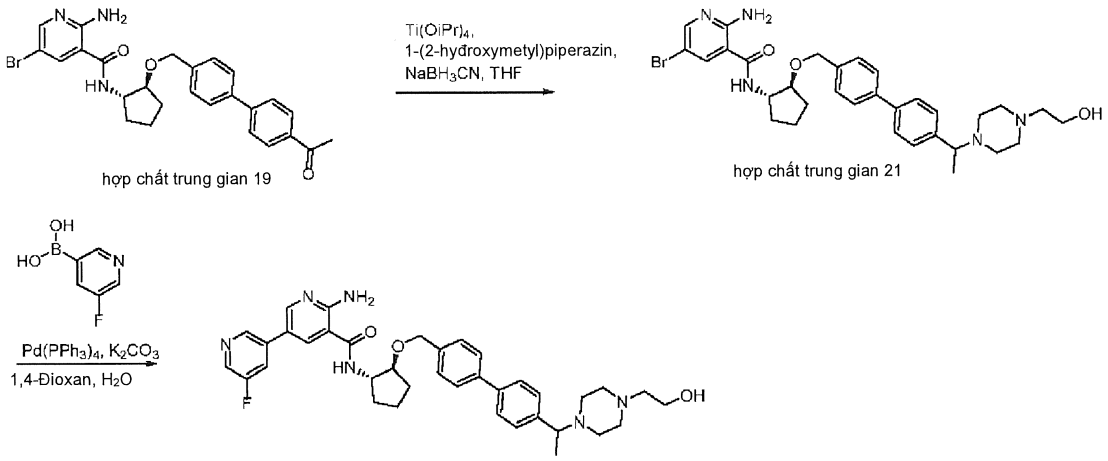


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,58 - 1,64 (m, 1 H) 1,66 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,74 - 1,85 (m, 3 H) 1,97 - 2,05 (m, 1 H) 2,13 - 2,20 (m, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 3,02- 3,27 (m, 4 H) 3,46 (br s, 4 H) 3,93 - 4,00 (m, 1 H) 4,20 (q, *J*=6,46 Hz, 1 H) 4,35 - 4,42 (m, 1 H) 4,65 (s, 2 H) 6,95 (t, *J*=6,75 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,52 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,58 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,67 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,99 (dd, *J*=6,46, 1,17 Hz, 1 H) 8,33 (dd, *J*=7,34, 1,47 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 514,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 236. 6-amino-5'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 236:




Hợp chất trung gian 21. Bằng cách sử dụng 1-(2-hyđroxyetyl)piperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất trung gian 20.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,42 (d, *J*=6,46 Hz, 2 H) 1,51 - 1,58 (m, 1 H) 1,71 - 1,81 (m, 3 H) 1,97 - 2,04 (m, 1 H) 2,08 - 2,15 (m, 1 H) 2,61 (br s, 2 H) 3,47 (br d, *J*=5,28 Hz, 1 H) 3,67 (t, *J*=5,87 Hz, 2 H) 3,91 (dt, *J*=6,46, 4,70 Hz, 1 H) 4,35 (td, *J*=7,34, 4,70 Hz, 1 H) 4,59 - 4,67 (m, 2 H) 7,37 (br

d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,39 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,54 (d, *J*=7,63 Hz, 4 H) 7,90 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 622,2/624,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 236. 6-amino-5'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

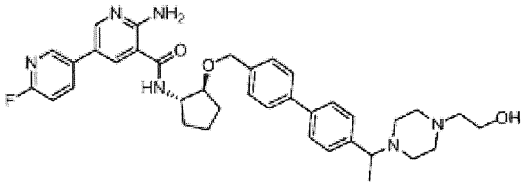
Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 21, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 230.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,63 (br dd, *J*=13,89, 6,85 Hz, 1 H) 1,72 (br d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,76 - 1,87 (m, 3 H) 2,04 (br dd, *J*=12,72, 6,46 Hz, 1 H) 2,13 - 2,23 (m, 1 H) 3,52- 3,68 (m, 4 H) 3,84 (br t, *J*=4,89 Hz, 2 H) 4,00 (br d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 4,35 (br d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 4,39 - 4,49 (m, 2 H) 4,61 - 4,73 (m, 2 H) 7,43 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,53 (br t, *J*=9,39 Hz, 4 H) 7,63 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,98 (br d, *J*=9,78 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 639,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 237. 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

Bằng cách sử dụng axit 6-flopyriđin-3-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 236.

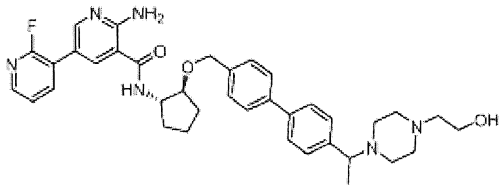


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (br dd, *J*=13,30, 6,65 Hz, 1 H) 1,68 (br d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,81 (br d, *J*=7,43 Hz, 3 H) 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 2,12- 2,23 (m, 1 H) 3,17 - 3,28 (m, 4 H) 3,53 (br s, 4 H) 3,84 (br d, *J*=4,30 Hz, 2 H) 3,99 (br s, 1 H) 4,25 (br d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 4,42 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,62- 4,72 (m, 2 H) 7,16 (br d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,42 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 4 H) 7,62 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 8,19 (br t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,47 (br s, 1 H) 8,56 (s, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 639,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 238. 6-amino-2'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

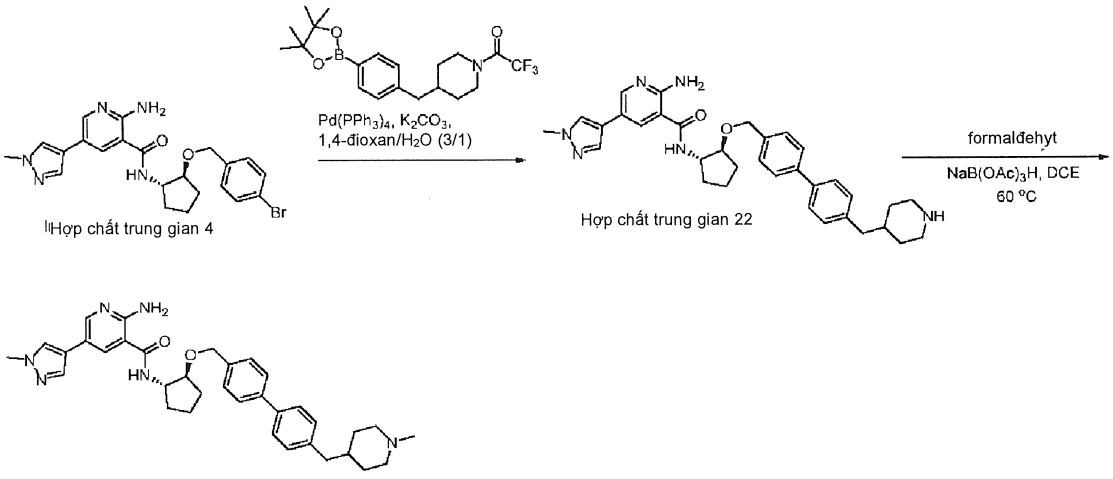
Bằng cách sử dụng axit 2-flopyriđin-3-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 236.



MS (ESI+) *m/z* 639,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 239. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metylpiperiđin-4-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 239:




Hợp chất trung gian 22.

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit 4-(4-(1-trifloaxetylpiperiđino)metyl)phenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 134.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,39 - 1,48 (m, 2 H) 1,63 (br dd, *J*=13,50, 7,04 Hz, 1 H) 1,76 - 1,86 (m, 4 H) 1,86 - 1,95 (m, 3 H) 2,04 (br dd, *J*=13,21, 6,75 Hz, 1 H) 2,18 (br dd, *J*=13,50, 5,87 Hz, 1 H) 2,64 (br d, *J*=6,46 Hz, 2 H) 2,90 - 2,98 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,36 (br d, *J*=12,33 Hz, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 3,97 - 4,03 (m, 1 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 4,63 - 4,70 (m, 2 H) 7,23 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,40 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,48 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,52 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 564,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 239. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metylpiperiđin-4-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

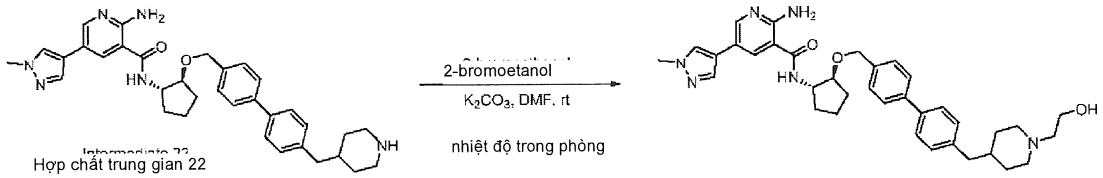
Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 22 và formalđehyt, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 214.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,42 - 1,54 (m, 2 H) 1,63 (br dd, *J*=13,50, 7,04 Hz, 1 H) 1,75 - 1,88 (m, 4 H) 1,92 (br d, *J*=14,67 Hz, 2 H) 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 2,17 (br dd, *J*=13,50, 5,87 Hz, 1 H) 2,64 (br d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 2,82 (s, 3 H) 2,89 - 2,98 (m, 2 H) 3,47 (br d, *J*=12,33 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,94 - 4,05 (m, 1 H) 4,36 - 4,46 (m, 1 H) 4,61 - 4,69 (m, 2 H) 7,22 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,39 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,47 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,51 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,18 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 579,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 240. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-hyđroxyetyl)piperiđin-4-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 240:



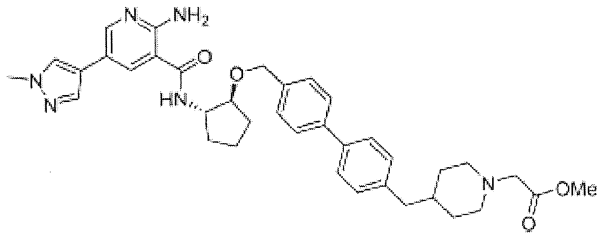

Bổ sung 2-bromoetanol (6 µl, 0,08 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 22 (30 mg, 0,05 mmol) và $K_2CO_3$ (22 mg, 0,16 mmol) trong 0,4 ml DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó bổ sung nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 27 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,26 (br d, *J*=13,50 Hz, 2 H) 1,56 - 1,74 (m, 4 H) 1,74 - 1,89 (m, 4 H) 2,04 (br dd, *J*=13,21, 6,16 Hz, 1 H) 2,20 (br dd, *J*=13,50, 7,04 Hz, 1 H) 2,64 (br d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 2,77 (br t, *J*=12,62 Hz, 2 H) 3,05 - 3,13 (m, 2 H) 3,47 (br d, *J*=12,33 Hz, 2 H) 3,75 - 3,81 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,01 - 4,07 (m, 1 H) 4,40 - 4,47 (m, 1 H) 4,62- 4,72 (m, 2 H) 7,10 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 3 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 7,41 (br d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,87 - 7,90 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,60 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 609,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 241. metyl 2-(4-((4'-((((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamiđo)xyclopentyl)oxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)piperiđin-1-yl)axetat

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 22 và metyl bromoaxetat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 240.



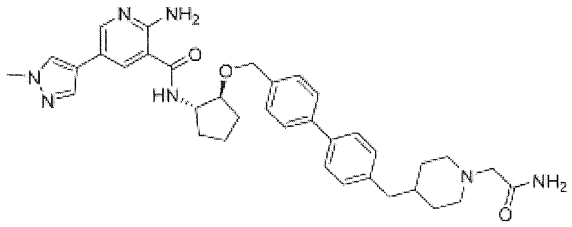
$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,32 (br s, 2 H) 1,61 - 1,71 (m, 4 H) 1,79 - 1,89 (m, 4 H) 2,01 - 2,06 (m, 1 H) 2,20 (br dd, *J*=13,79, 6,75 Hz, 1 H)

2,66 (br s, 2 H) 2,85 (br s, 2 H) 3,49 (br s, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,01 (br s, 2 H) 4,02- 4,06 (m, 1 H) 4,44 (br dd, *J*=11,15, 7,04 Hz, 1 H) 4,63 - 4,73 (m, 2 H) 7,11 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 4 H) 7,41 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 8,02- 8,04 (m, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 637,7 $[M+H]^+$

Ví dụ 242. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-amino-2-oxoetyl)piperiđin-4-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

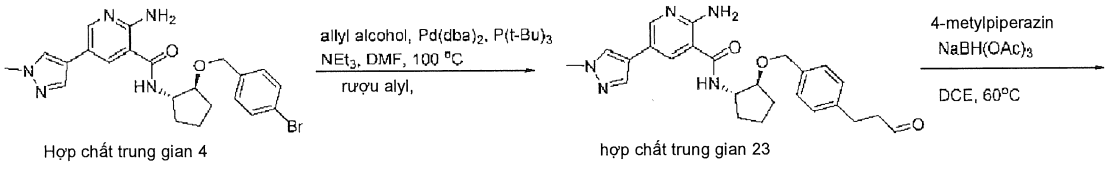
Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 22 và bromoaxetamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 240.



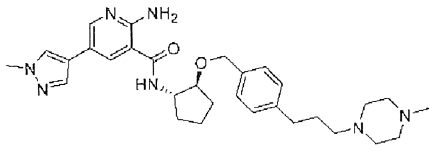
MS (ESI, m/z): 622,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 243. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 243




Hợp chất trung gian 4 hợp chất trung gian 23



Hợp chất trung gian 23.

Hỗn hợp của hợp chất trung gian 4 (300 mg, 0,64 mmol), $Pd(dba)_2$ (7 mg, 0,01 mmol), $P(t\text{-}bu)_3$ (8 mg, 0,04 mmol) trong DMF (3 ml) được khử khí bằng nitơ và TEA (0,133 ml, 0,96 mmol), rượu alyl (0,11 ml, 1,28 mmol) được bổ sung.

Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 1 giờ. Sau khi để nguội, hỗn hợp được phân chia giữa EA và nước. Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng nước, nước muối được làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel với hỗn hợp $Et_2O$-hexan làm chất rửa giải để tạo ra 150 mg chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (br dd, *J*=13,21, 6,75 Hz, 1 H) 1,75 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 1,79 - 1,85 (m, 2 H) 1,94 - 2,04 (m, 3 H) 2,16 (br d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 2,64 (br t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 3,02- 3,07 (m, 2 H) 3,40 (br s, 2 H) 3,46 (br s, 4 H) 3,93 (s, 3 H) 3,96 - 4,00 (m, 1 H) 4,36 - 4,42 (m, 1 H) 4,54 - 4,65 (m, 3 H) 7,16 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,84 - 7,89 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 532,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 243. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

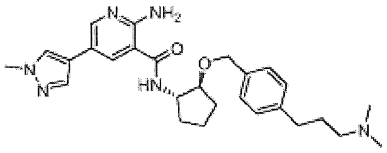
Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (br dd, *J*=13,21, 6,75 Hz, 1 H) 1,75 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 1,79 - 1,85 (m, 2 H) 1,94 - 2,04 (m, 3 H) 2,16 (br d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 2,64 (br t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 3,02- 3,07 (m, 2 H) 3,40 (br s, 2 H) 3,46 (br s, 4 H) 3,93 (s, 3 H) 3,96 - 4,00 (m, 1 H) 4,36 - 4,42 (m, 1 H) 4,54 - 4,65 (m, 3 H) 7,16 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,84 - 7,89 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 532,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 244. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(đimetylamino)propyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 và đimetylamin (50% trong THF), thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 243.

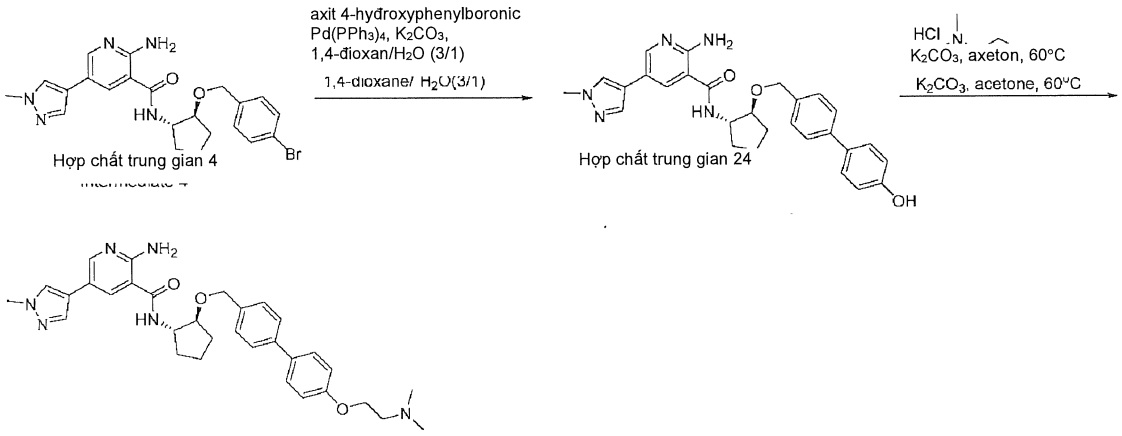


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,63 - 1,68 (m, 1 H) 1,73 - 1,78 (m, 1 H) 1,80 - 1,83 (m, 3 H) 1,96 - 2,05 (m, 3 H) 2,17 (br d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 2,65 (br t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 2,84 (s, 6 H) 3,06 - 3,14 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 3,98 (br s, 1 H) 4,39 (br s, 1 H) 4,55 - 4,67 (m, 3 H) 7,18 (br d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,29 (br d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,87 - 7,89 (m, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,57 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 477,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 245. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(đimetylamino)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 245




Hợp chất trung gian 24.

Bổ sung $K_2CO_3$(264 mg, 1,91 mmol) sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0,03 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 4 (300 mg, 0,64 mmol) và axit (4-hyđroxyphenyl)boronic (132 mg, 0,96 mmol) trong 4 ml 1,4-đioxan/ nước (3/1). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không. Sau khi cô trong chân không, tinh chế nguyên

liệu thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel với hỗn hợp DCM-MeOH làm chất rửa giải để tạo ra 250 mg chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,60 (br dd, *J*=13,21, 7,34 Hz, 1 H) 1,74 - 1,87 (m, 3 H) 2,04 (br dd, *J*=12,62, 7,34 Hz, 1 H) 2,10 - 2,20 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,92- 4,00 (m, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H) 4,57 (d, *J*=12,33 Hz, 1 H) 4,66 (d, *J*=12,33 Hz, 2 H) 6,78 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,33 (t, *J*=9,10 Hz, 4 H) 7,43 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,15 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 484,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 245. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(đimetylamino)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

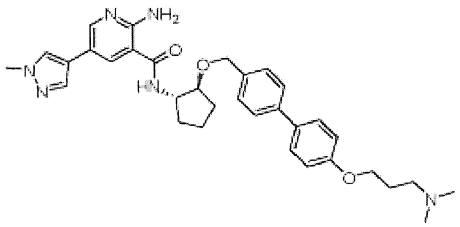
Hỗn hợp của hợp chất trung gian 24 (30 mg, 0,06 mmol) và $K_2CO_3$ (43 mg, 0,31 mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 12 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 30 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,57 - 1,68 (m, 1 H) 1,81 (br d, *J*=7,83 Hz, 3 H) 2,01 (br d, *J*=19,56 Hz, 1 H) 2,16 (br d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 2,99 (s, 6 H) 3,61 (br s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,99 (br s, 1 H) 4,37 (br d, *J*=3,52 Hz, 3 H) 4,64 (s, 2 H) 7,05 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,38 (br d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,50 (br t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 7,84 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,19 (br s, 1 H) 8,48 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 555,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 246. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(3-(đimetylamino)propoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (3-clopropyl)đimetylamin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 245.

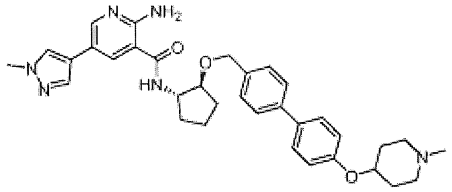


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (br dd, *J*=13,21, 7,34 Hz, 1 H) 1,73 - 1,86 (m, 3 H) 2,04 (br dd, *J*=12,91, 7,63 Hz, 1 H) 2,16 (br dd, *J*=13,21, 6,16 Hz, 1 H) 2,19 - 2,28 (m, 2 H) 2,94 (s, 6 H) 3,32- 3,41 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,93 - 4,05 (m, 1 H) 4,13 (t, *J*=5,87 Hz, 2 H) 4,36 - 4,43 (m, 1 H) 4,58 - 4,68 (m, 2 H) 6,97 (d, *J*=8,80 Hz, 2 H) 7,37 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,46 (t, *J*=8,51 Hz, 4 H) 7,82 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,17 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 569,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 247. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metylpiperiđin-4-yl)oxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

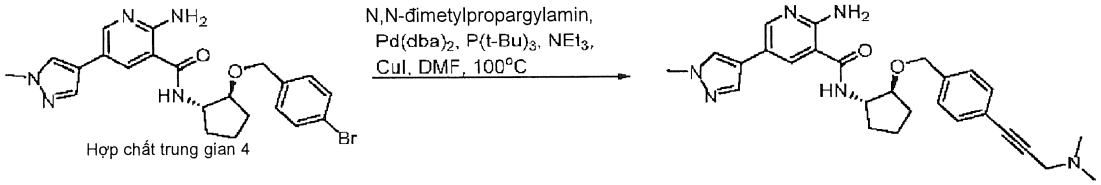
Bằng cách sử dụng 4-bromo-1-metylpiperiđin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 245.



MS (ESI, m/z): 581,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 248. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(đimetylamino)prop-1-yn-1-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 248




Hợp chất trung gian 4

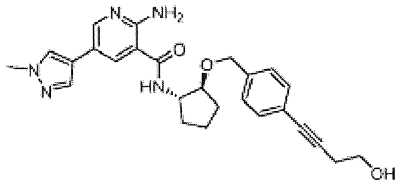
Hỗn hợp của hợp chất trung gian 4 (40 mg, 0,09 mmol), $Pd(dba)_2$ (1 mg, 2 mol %), $P(t\text{-}bu)_3$ (1 mg, 6 mol %) trong DMF (3 ml) được khử khí bằng nitơ và TEA (0,018 ml, 0,13 mmol), N,N-đimetylpropargylamin (0,016 ml, 0,17 mmol) được bổ sung. Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 12 giờ. Sau khi để nguội, hỗn hợp được phân chia giữa EA và nước. Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng nước, nước muối được làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 10 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,63 (s, 2 H) 1,78 (br dd, *J*=14,28, 6,85 Hz, 2 H) 1,99 (br dd, *J*=12,91, 6,65 Hz, 1 H) 2,09 - 2,18 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 3,12- 3,18 (m, 1 H) 3,32- 3,34 (m, 4 H) 3,42- 3,50 (m, 2 H) 3,58 (br d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,32- 4,42 (m, 1 H) 4,61 (s, 2 H) 7,27 - 7,40 (m, 4 H) 7,76 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 473,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 249. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(4-hyđroxybut-1-yn-1-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 3-butyn-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 248.

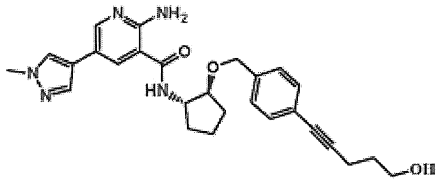



$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (br dd, *J*=13,21, 7,34 Hz, 1 H) 1,70 - 1,77 (m, 1 H) 1,77 - 1,84 (m, 3 H) 2,01 (br dd, *J*=12,62, 7,34 Hz, 1 H) 2,15 (br dd, *J*=13,21, 6,16 Hz, 1 H) 2,57 (t, *J*=6,75 Hz, 2 H) 3,69 (t, *J*=6,75 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,32- 4,40 (m, 1 H) 4,54 - 4,63 (m, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 4 H) 7,87 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 460,6 $[M+H]^+$

Ví dụ 250. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(5-hyđroxypent-1-yn-1-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 4-pentyn-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 248.

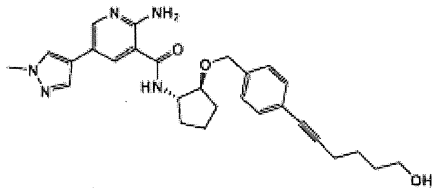


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (br dd, *J*=12,91, 7,04 Hz, 1 H) 1,69 - 1,78 (m, 3 H) 1,78 - 1,86 (m, 2 H) 2,01 (br dd, *J*=12,91, 7,63 Hz, 1 H) 2,16 (br d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 2,45 (t, *J*=7,04 Hz, 2 H) 3,66 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 3,88 - 4,00 (m, 4 H) 4,31 - 4,41 (m, 1 H) 4,51 - 4,65 (m, 2 H) 7,26 (s, 4 H) 7,87 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 474,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 251. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(6-hydroxyhex-1-yn-1-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 5-hexyn-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 248.

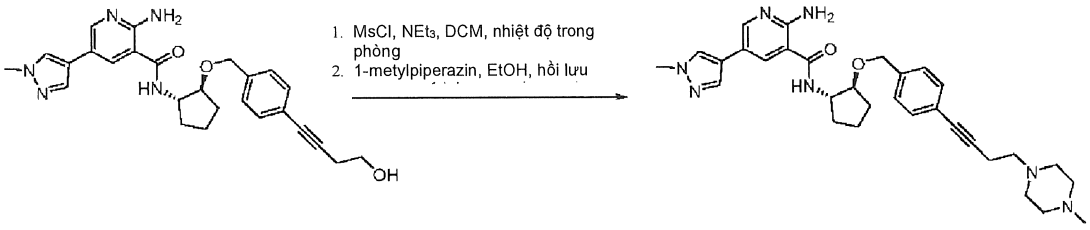


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 0,00 - 0,00 (m, 1 H) 1,54 - 1,69 (m, 8 H) 1,72- 1,78 (m, 1 H) 1,78 - 1,86 (m, 3 H) 1,91 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 1,97 - 2,05 (m, 1 H) 2,12- 2,20 (m, 1 H) 2,24 - 2,30 (m, 2 H) 2,32 (br d, *J*=3,52 Hz, 1 H) 2,40 (t, *J*=7,04 Hz, 1 H) 2,45 (t, *J*=6,75 Hz, 1 H) 2,43 - 2,43 (m, 1 H) 3,55 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 3,56 - 3,60 (m, 1 H) 3,94 (d, *J*=1,17 Hz, 3 H) 4,35 - 4,41 (m, 2 H) 4,43 (t, *J*=6,46 Hz, 1 H) 4,54 - 4,65 (m, 2 H) 4,68 - 4,68 (m, 1 H) 4,69 - 4,69 (m, 1 H) 7,26 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,19 - 8,26 (m, 1 H) 8,48 - 8,53 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 488,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 252. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)but-1-yn-1-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 252



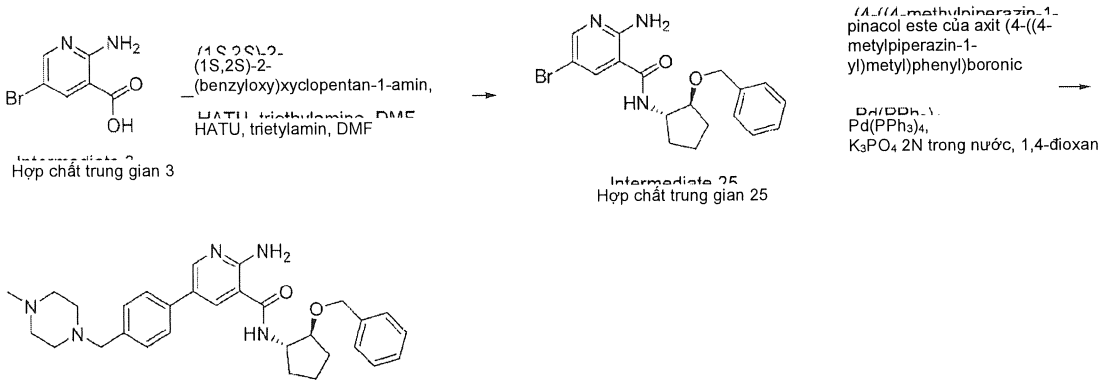

Bổ sung metansulfonyl clorua (12 µl, 0,16 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất 249 (30 mg, 0,07 mmol) và trietylamin (27 µl, 0,2 mmol) trong DCM (0,3 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành chuyển hóa, loại bỏ chất bay hơi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn thô bằng EtOH (0,3 ml) và bổ sung 1-metylpiperazin (16 µl, 0,13 mmol). Hồi lưu hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 20 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,63 (br dd, *J*=13,21, 6,75 Hz, 1 H) 1,75 (br d, *J*=5,28 Hz, 1 H) 1,80 - 1,84 (m, 2 H) 1,98 - 2,02 (m, 1 H) 2,16 (br dd, *J*=13,79, 6,75 Hz, 1 H) 2,78 (br s, 2 H) 2,89 - 2,93 (m, 3 H) 3,44 (br s, 4 H) 3,55 (br s, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 3,95 - 3,99 (m, 1 H) 4,38 (br dd, *J*=11,15, 7,04 Hz, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 7,26 - 7,35 (m, 4 H) 7,88 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,55 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 542,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 253. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 253:






Hợp chất trung gian 25.

Bổ sung HATU (524 mg, 1,66 mmol) sau đó là (1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentan-1-amin (263 mg, 1,38 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (300 mg, 1,38 mmol) và trietylamin (168 mg, 1,66 mmol) trong 7 ml DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô qua sắc ký cột silicagel để tạo ra 326 mg chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ phần triệu 1,47 (dt, *J*=13,99, 6,90 Hz, 1 H) 1,72-1,82 (m, 2 H) 1,83 - 1,92 (m, 1 H) 1,92- 2,01 (m, 2 H) 2,22- 2,34 (m, 1 H) 3,79 - 3,88 (m, 1 H) 4,32 (dd, *J*=7,04, 4,70 Hz, 1 H) 4,56 - 4,68 (m, 2 H) 5,81 (br d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 6,35 (br s, 2 H) 7,26 - 7,38 (m, 4 H) 7,53 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 390,2/392,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 253. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

Bổ sung 0,15 ml $K_3PO_4$ 2N trong nước vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 25 (40 mg, 0,1 mmol) và pinacol este của axit (4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)boronic (51 mg, 0,16 mmol) trong 1 ml 1,4-đioxan sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg, 0,007 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng

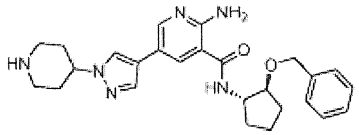
EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 23 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ phần triệu 1,57 (br dd, $J$=13,30, 7,04 Hz, 1 H) 1,66 - 1,87 (m, 3 H) 1,97 (dt, $J$=13,01, 6,60 Hz, 1 H) 2,13 (br dd, $J$=13,11, 6,85 Hz, 1 H) 2,95 (s, 3 H) 3,44 - 3,62 (m, 4 H) 3,87 - 3,97 (m, 1 H) 4,17 (s, 2 H) 4,31 - 4,39 (m, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 6,25 (d, $J$=9,00 Hz, 1 H) 7,21 - 7,35 (m, 5 H) 7,43 (d, $J$=8,22 Hz, 2 H) 7,58 (d, $J$=8,61 Hz, 2 H) 8,08 (d, $J$=9,00 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 500,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 254. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

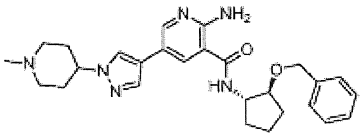
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 201.



MS (ESI, m/z): 461,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 255. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

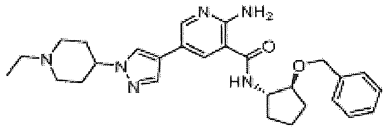
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 475,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 256. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-etylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

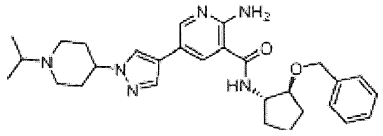
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (1-(1-etylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 489,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 257. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-isopropylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

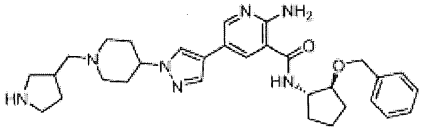
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (1-(1-isopropylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 503,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 258. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-(pyroliđin-3-ylmetyl)piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

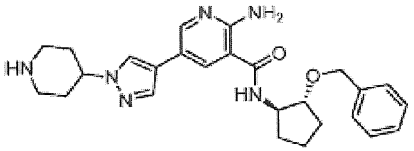
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (1-(1-(pyroliđin-3-ylmetyl)piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 544,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 259. 2-amino-N-((1R,2R)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

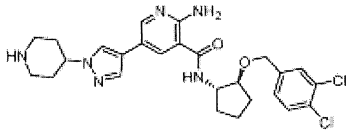
Bằng cách sử dụng (1R,2R)-2-(benzyloxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 461,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 260. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-điclobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

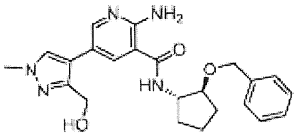
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-điclobenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 529,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 261. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-(hyđroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

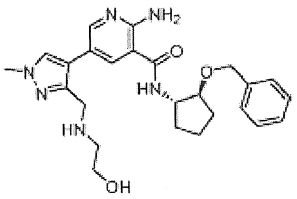
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (3-(hyđroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 422,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 262. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-(((2-hyđroxyetyl)amino)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

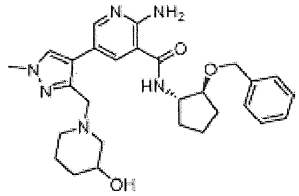
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (3-(((2-hyđroxyetyl)amino)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 465,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 263. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-((3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

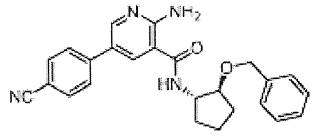
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (3-((3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 505,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 264. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-xyanophenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (4-xyanophenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.

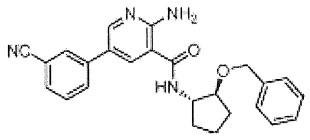


$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1,59 (m, 2 H) 1,85 (m, 4 H) 2,10 (m, 2 H) 2,24 (m, 1 H) 4,17 (br d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 4,28 (br d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 4,43 - 4,54 (m, 1 H) 4,56 - 4,67 (m, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,35 (br d, *J*=7,43 Hz, 2 H) 7,64 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,73 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 7,85 - 7,91 (m, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,58 (br s, 2 H) 11,76 - 11,97 (m, 2 H);

MS (ESI, m/z): 413,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 265. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-xyanophenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (3-xyanophenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.

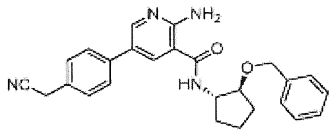


$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1,54 - 1,70 (m, 2 H) 1,70 - 1,95 (m, 4 H) 2,07 (br s, 2 H) 2,23 (br s, 2 H) 4,08 (br d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 4,33 (br s, 1 H) 4,61 (q, *J*=11,74 Hz, 2 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 7,53 - 7,63 (m, 1 H) 7,70 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,75 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,87 (br s, 2 H) 11,40 - 11,54 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 413,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 266. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-(xyanometyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (4-(xyanometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.

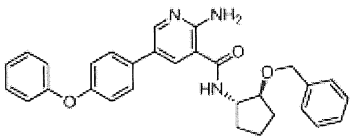


$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1,54 - 1,64 (m, 1 H) 1,70 (br s, 1 H) 1,83 (br s, 2 H) 1,97 - 2,05 (m, 2 H) 3,11 (br s, 1 H) 3,79 (s, 2 H) 4,35 (br s, 1 H) 4,64 (s, 2 H) 7,14 (br s, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 3 H) 7,39 (br t, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,55 (br d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 8,00 (br s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,55 - 8,67 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 427,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 267. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-phenoxyphenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (4-phenoxyphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.

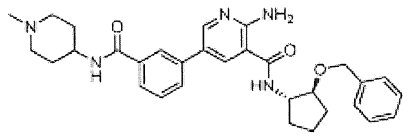


$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1,23 (m, 2 H) 1,56 (m, 2 H) 1,75 (m, 4 H) 2,07 (br s, 2 H) 2,24 (br s, 2 H) 4,12 (br d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 4,29 (br s, 1 H) 4,56 - 4,66 (m, 2 H) 7,04 (br t, *J*=6,85 Hz, 3 H) 7,17 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,22- 7,26 (m, 4 H) 7,30 - 7,39 (m, 3 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,45 (br s, 2 H) 11,28 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 480,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 268. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-((1-metylpiperiđin-4-yl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit

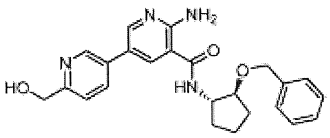
Bằng cách sử dụng axit (3-((1-metylpiperiđin-4-yl)carbamoyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 528,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 269. 6-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6'-(hyđroxymetyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

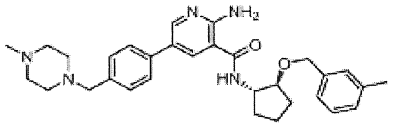
Bằng cách sử dụng axit (6-(hyđroxymetyl)pyriđin-3-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 420,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 270. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

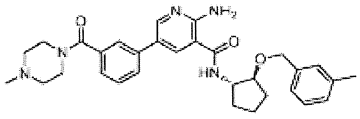
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 514,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 271. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit

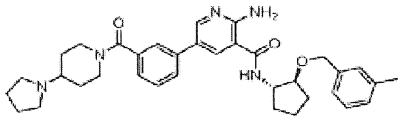
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (4-metylpiperazin-1-yl)(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 528,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 272. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit

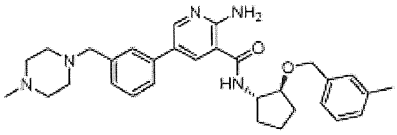
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 582,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 273. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

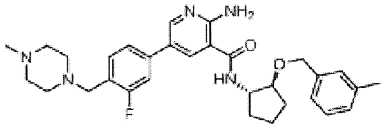
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-metyl-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 514,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 274. 2-amino-5-(3-flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

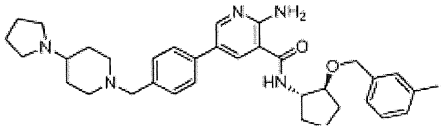
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)-4-metylpiperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 532,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 275. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 4-(pyroliđin-1-yl)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperiđin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.

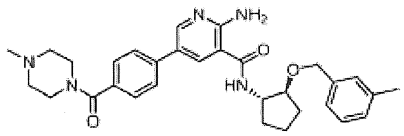


MS (ESI, m/z): 568,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 276. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (4-metylpiperazin-1-yl)(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-

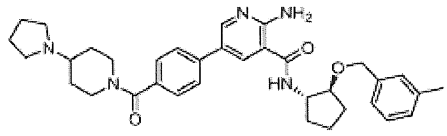
yl)phenyl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 528,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 277. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit

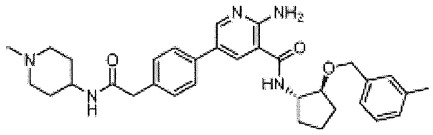
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 582,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 278. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-((1-metylpiperiđin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và N-(1-metylpiperiđin-4-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.

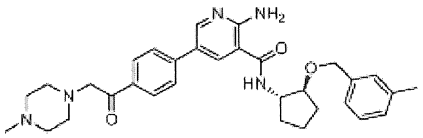


MS (ESI, m/z): 556,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 279. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)axetyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-

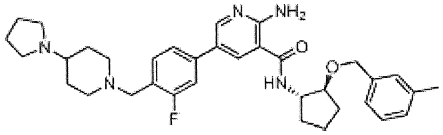
yl)phenyl)ethan-1-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 542,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 280. 2-amino-5-(3-flo-4-((4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

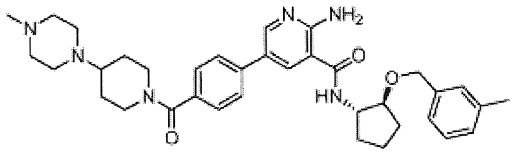
(1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)-4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 586,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 281. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit

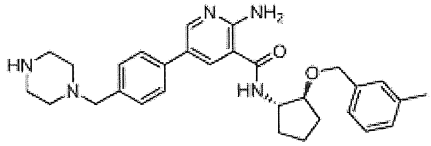
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperiđin-1-yl)(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 611,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 282. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)nicotinamit

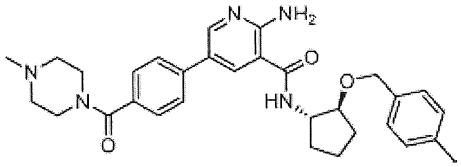
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 500,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 283. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit

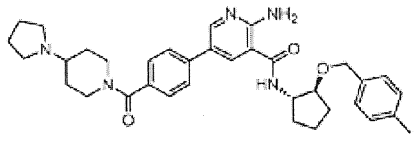
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (4-metylpiperazin-1-yl)(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 528,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 284. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit

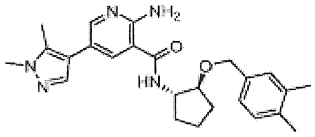
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((4-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 582,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 285. 2-amino-5-(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

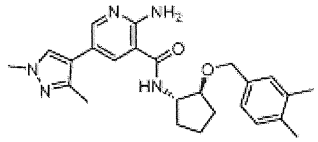
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 434,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 286. 2-amino-5-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

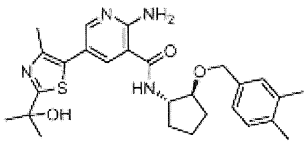
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 434,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 287. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-4-metylthiazol-5-yl)nicotinamit

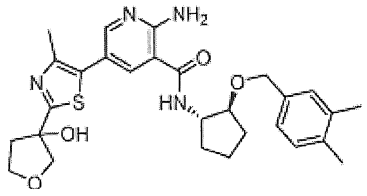
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-4-metylthiazol-5-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 495,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 288. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-(3-hyđroxytetrahyđrofuran-3-yl)-4-metylthiazol-5-yl)nicotinamit

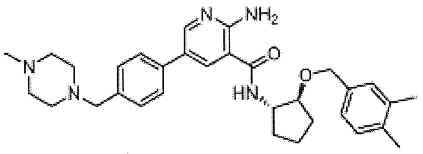
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (2-(3-hyđroxytetrahyđrofuran-3-yl)-4-metylthiazol-5-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 523,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 289. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

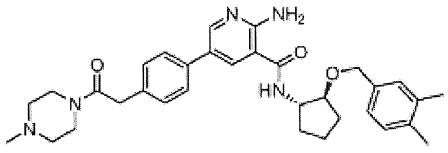
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 528,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 290. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl)phenyl)nicotinamit

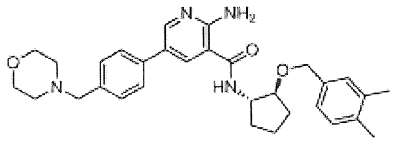
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)ethan-1-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 556,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 291. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(morpholinometyl)phenyl)nicotinamit

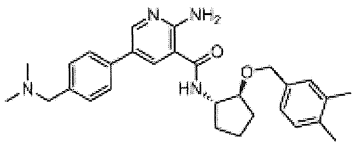
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 515,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 292. 2-amino-5-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

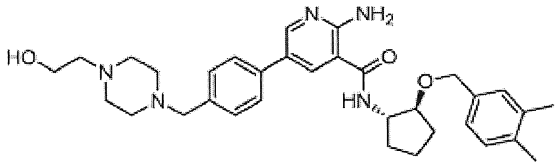
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (4-((đimetylamino)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 473,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 293. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

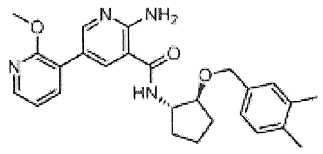
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)ethan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 558,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 294. 6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-2'-metoxy-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

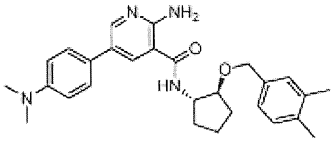
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (2-metoxypyriđin-3-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 447,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 295. 2-amino-5-(4-(đimetylamino)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

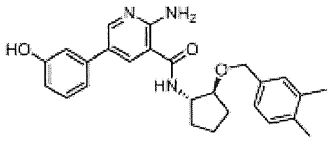
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (4-(đimetylamino)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 459,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 296. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-hyđroxyphenyl)nicotinamit

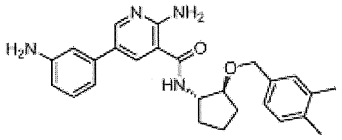
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (3-hyđroxyphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 432,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 297. 2-amino-5-(3-aminophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

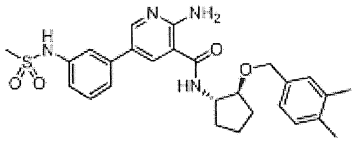
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (3-aminophenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 431,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 298. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(metylsulfonamiđo)phenyl)nicotinamit

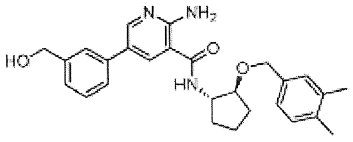
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (3-(metylsulfonamiđo)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 509,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 299. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(hyđroxymetyl)phenyl)nicotinamit

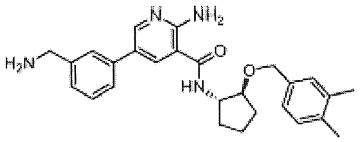
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (3-(hyđroxymetyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 446,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 300. 2-amino-5-(3-(aminometyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

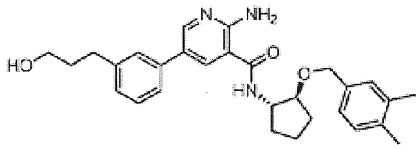
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (3-(aminometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 445,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 301. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(3-hyđroxypropyl)phenyl)nicotinamit

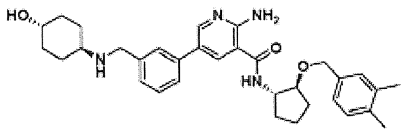
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (3-(3-hyđroxypropyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 474,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 302. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-((((1r,4S)-4-hyđroxyxyclohexyl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit

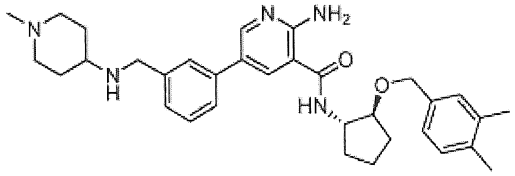
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (1r,4r)-4-((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)amino)xyclohexan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253



MS (ESI, m/z): 543,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 303. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(((1-metylpiperiđin-4-yl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit

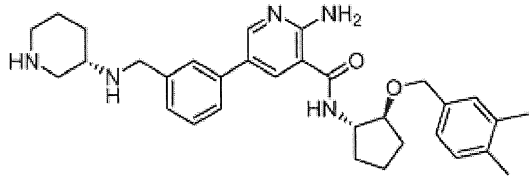
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-metyl-N-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperiđin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 542,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 304. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-((((S)-piperiđin-3-yl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit

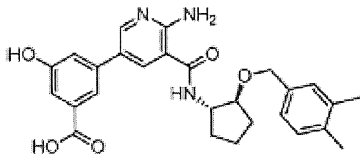
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (S)-N-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperiđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 528,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 305. axit 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)-5-hyđroxybenzoic

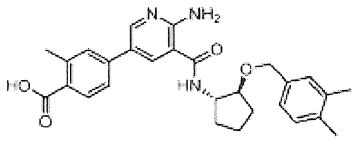
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit 3-borono-5-hyđroxybenzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 476,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 306. axit 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzoic

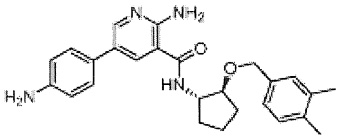
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit 4-borono-2-metylbenzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 474,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 307. 2-amino-5-(4-aminophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

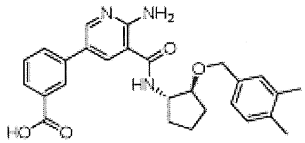
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (4-aminophenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 431,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 308. axit 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)benzoic

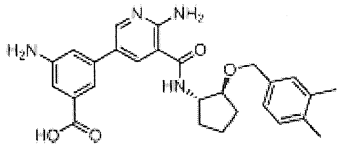
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit 3-boronobenzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 460,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 309. axit 3-amino-5-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)benzoic

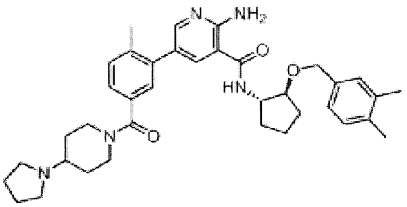
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit 3-amino-5-boronobenzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 475,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 310. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-metyl-5-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit

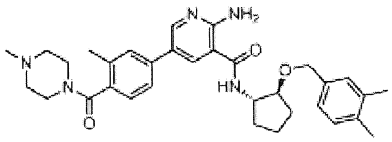
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 610,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 311. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit

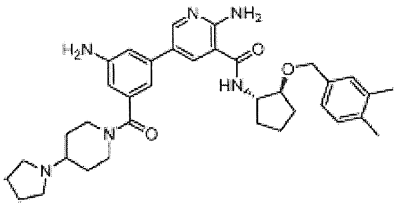
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 556,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 312. 2-amino-5-(3-amino-5-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

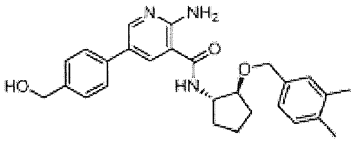
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (3-amino-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 611,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 313. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hyđroxymetyl)phenyl)nicotinamit

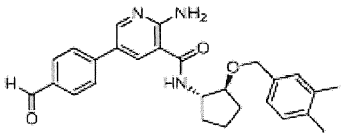
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (4-(hyđroxymetyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 446,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 314. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-formylphenyl)nicotinamit

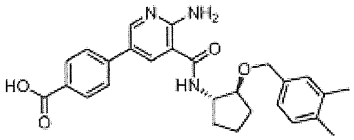
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (4-formylphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 444,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 315. axit 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)benzoic

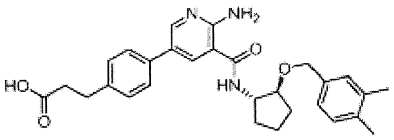
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit 4-boronobenzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 460,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 316. axit 3-(4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)phenyl)propanoic

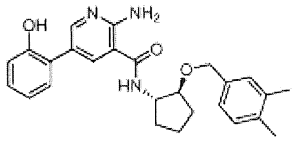
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit 3-(4-boronophenyl)propanoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 488,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 317. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-hyđroxyphenyl)nicotinamit

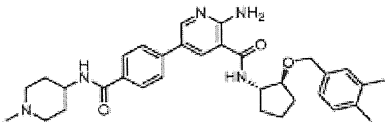
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (2-hyđroxyphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 432,22 $[M+H]^+$

Ví dụ 318. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((1-metylpiperiđin-4-yl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit

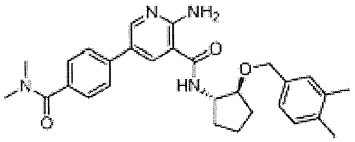
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và N-(1-metylpiperiđin-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 556,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 319. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(đimetylcarbamoyl)phenyl)nicotinamit

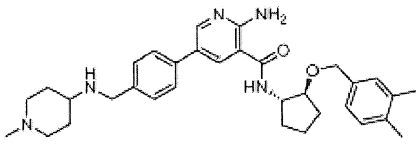
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (4-(đimetylcarbamoyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 487,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 320. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(((1-metylpiperiđin-4-yl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit

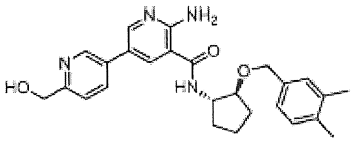
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-metyl-N-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperiđin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 542,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 321. 6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-6'-(hyđroxymetyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

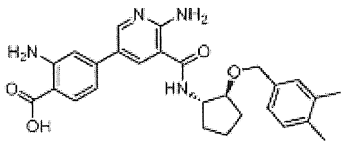
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (6-(hyđroxymetyl)pyriđin-3-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 447,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 322. axit 2-amino-4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)benzoic

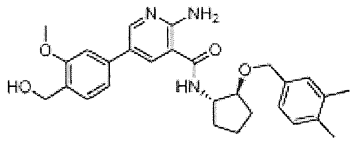
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit 2-amino-4-boronobenzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 475,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 323. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hyđroxymetyl)-3-metoxyphenyl)nicotinamit

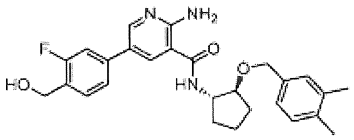
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 476,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 324. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-flo-4-(hyđroxymetyl)phenyl)nicotinamit

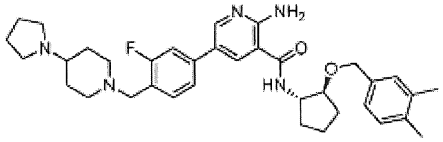
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (3-flo-4-(hyđroxymetyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 464,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 325. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-flo-4-((4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

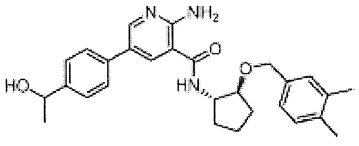
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)-4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 600,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 326. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(1-hyđroxyetyl)phenyl)nicotinamit

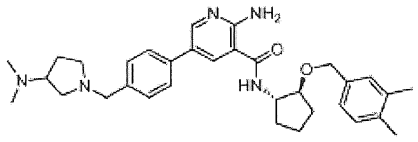
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (4-(1-hyđroxyetyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 460,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 327. 2-amino-5-(4-((3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

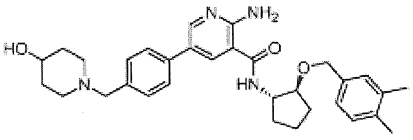
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và N,N-đimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)pyroliđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 542,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 328. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

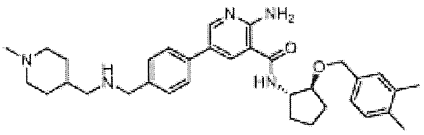
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperiđin-4-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 529,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 329. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((((1-metylpiperiđin-4-yl)metyl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit

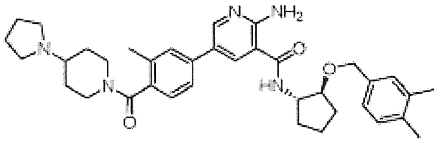
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)methanamin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 556,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 330. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-metyl-4-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit

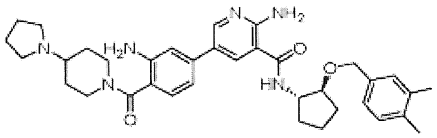
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 610,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 331. 2-amino-5-(3-amino-4-(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-carbonyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

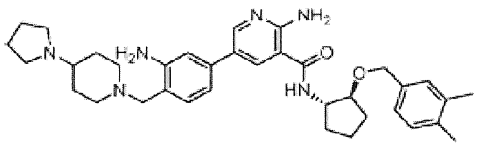
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (2-amino-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)(4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metanon, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 611,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 332. 2-amino-5-(3-amino-4-((4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

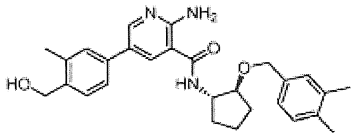
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 2-((4-(pyroliđin-1-yl)piperiđin-1-yl)metyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 597,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 333. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hyđroxymetyl)-3-metylphenyl)nicotinamit

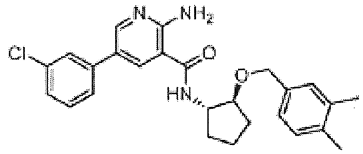
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 460,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 334. 2-amino-5-(3-clophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

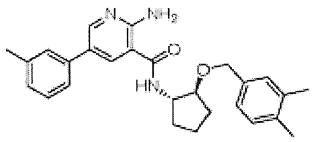
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (3-clophenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 450 $[M+H]^+$

Ví dụ 335. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(m-tolyl)nicotinamit

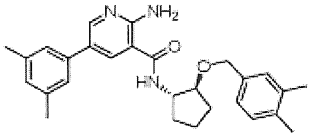
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit m-tolylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 430,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 336. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3,5-đimetylphenyl)nicotinamit

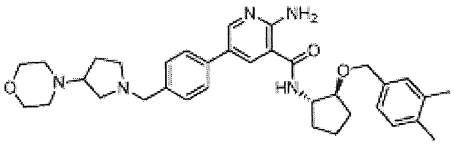
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (3,5-đimetylphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 444,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 337. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-morpholinopyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

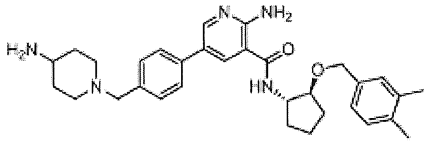
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 4-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)pyroliđin-3-yl)morpholin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 584,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 338. 2-amino-5-(4-((4-aminopiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

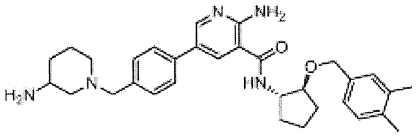
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperiđin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 528,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 339. 2-amino-5-(4-((3-aminopiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

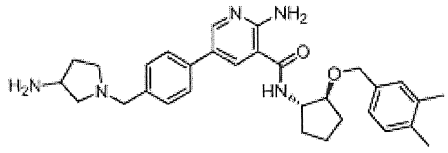
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperiđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 528,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 340. 2-amino-5-(4-((3-aminopyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

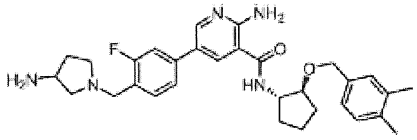
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)pyroliđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 514,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 341. 2-amino-5-(4-((3-aminopyroliđin-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

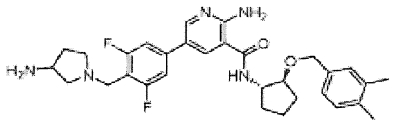
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)pyroliđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 532,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 342. 2-amino-5-(4-((3-aminopyroliđin-1-yl)metyl)-3,5-điflophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

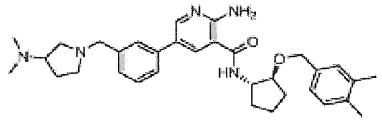
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)pyroliđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 550,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 343. 2-amino-5-(3-((3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

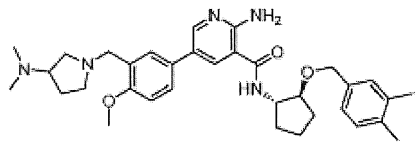
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và N,N-đimetyl-1-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)pyroliđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 542,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 344. 2-amino-5-(3-((3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)-4-metoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

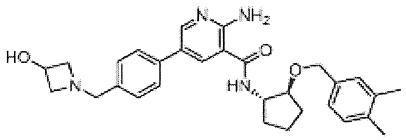
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)-N,N-đimetylpyroliđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 572,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 345. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-hyđroxyazetiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

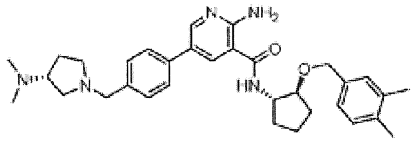
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)azetiđin-3-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 501,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 346. 2-amino-5-(4-(((R)-3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

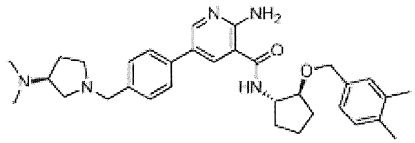
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (R)-N,N-đimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)pyroliđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 542,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 347. 2-amino-5-(4-(((S)-3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

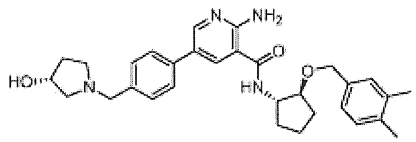
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (S)-N,N-đimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)pyroliđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 542,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 348. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(((R)-3-hyđroxypyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

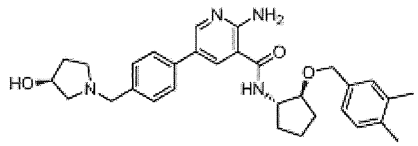
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (R)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)pyroliđin-3-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 515,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 349. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(((S)-3-hyđroxypyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

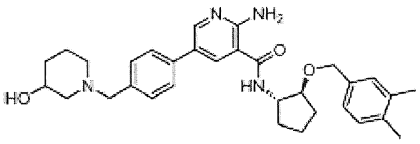
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và (S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)pyroliđin-3-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 515,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 350. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

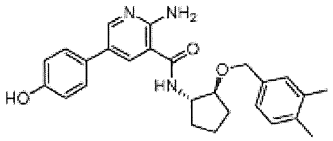
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperiđin-3-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 529,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 351. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-hyđroxyphenyl)nicotinamit

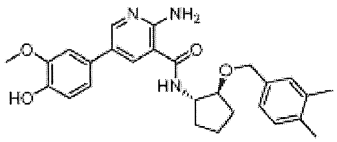
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (4-hyđroxyphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 432,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 352. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-hyđroxy-3-metoxyphenyl)nicotinamit

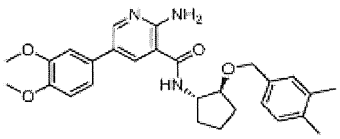
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (4-hyđroxy-3-metoxyphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 462,23 $[M+H]^+$

Ví dụ 353. 2-amino-5-(3,4-đimetoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

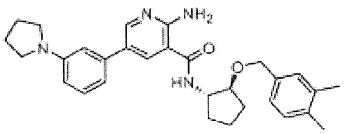
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (3,4-đimetoxyphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 476,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 354. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(pyroliđin-1-yl)phenyl)nicotinamit

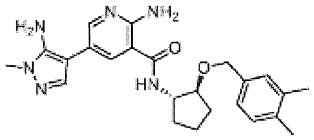
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và pinacol este của axit (3-(pyroliđin-1-yl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 485,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 355. 2-amino-5-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

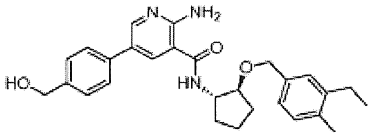
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3,4-đimetylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-5-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 435,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 356. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hyđroxymetyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và axit (4-(hyđroxymetyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.

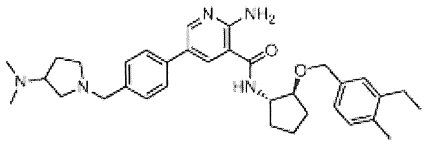


MS (ESI, m/z): 460,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 357. 2-amino-5-(4-((3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và N,N-đimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-

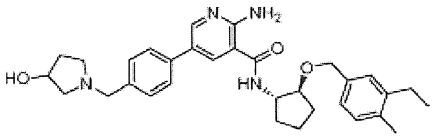
yl)benzyl)pyroliđin-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 556,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 358. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-hyđroxypyroliđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

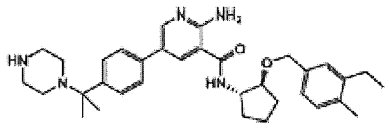
Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)pyroliđin-3-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 529,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 359. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(piperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-yl)piperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.

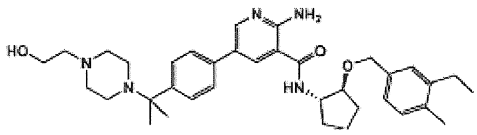


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,11 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,50 (s, 6 H) 1,58 - 1,67 (m, 1 H) 1,70 - 1,88 (m, 3 H) 1,98 - 2,06 (m, 1 H) 2,10-2,17 (m, 1H) 2,17 (s, 3 H) 2,49 - 2,57 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 2,84 (br s, 4 H) 3,24 (t, *J*=4,70 Hz, 4 H) 3,91 - 4,00 (m, 1 H) 4,40 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,49 - 4,61 (m, 2 H) 6,98 - 7,05 (m, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,64 - 7,80 (m, 4 H) 8,31 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,57 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 556,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 360. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng (1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentan-1-amin và 2-(4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-yl)piperazin-1-yl)ethan-1-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.

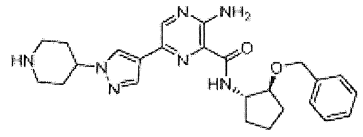


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,11 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,61-1,64 (m, 1H) 1,64 (s, 3 H) 1,69 - 1,89 (m, 3 H) 2,01 (br dd, *J*=13,11, 6,06 Hz, 1 H) 2,10 - 2,29 (m, 4 H) 2,53 (q, *J*=7,56 Hz, 2 H) 2,88 - 3,13 (m, 4 H) 3,22- 3,28 (m, 1 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 3,43 (br s, 2 H) 3,83 - 3,90 (m, 1 H) 3,92- 4,00 (m, 1 H) 4,35 - 4,45 (m, 1 H) 4,47 - 4,62 (m, 2 H) 6,95 - 7,07 (m, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,65 - 7,84 (m, 4 H) 8,29 - 8,36 (m, 1 H) 8,56 - 8,64 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 600,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 361. 3-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-carboxamit

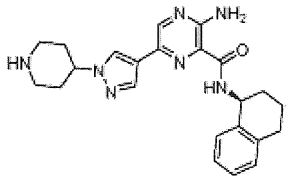
Bằng cách sử dụng 3-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-bromopyrazin-2-carboxamit và pinacol este của axit (1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 462,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 362. (S)-3-amino-6-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1,2,3,4-tetrahyđronaphtalen-1-yl)pyrazin-2-carboxamit

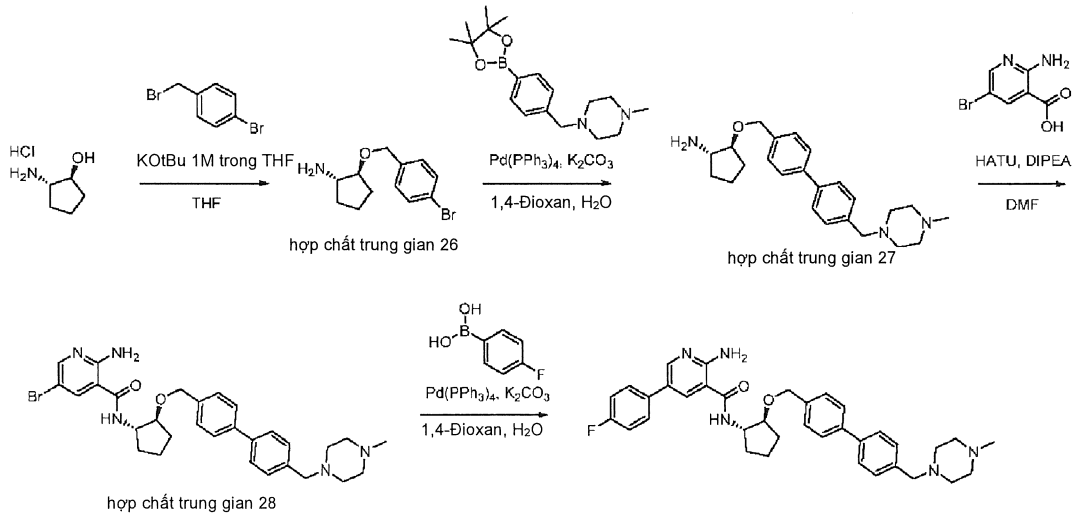
Bằng cách sử dụng (S)-3-amino-6-bromo-N-(1,2,3,4-tetrahyđronaphtalen-1-yl)pyrazin-2-carboxamit và pinacol este của axit (1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 253.



MS (ESI, m/z): 418,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 363. 2-amino-5-(4-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 363:




Hợp chất trung gian 26.

Bổ sung kali tert-butoxit 1M trong THF (20 ml) vào dung dịch của trans-(1S,2S)-2-aminoxyclopentanol hyđroclorua (8,0 mmol) trong DMF (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Để hỗn hợp có khuấy trong thời gian 30 phút. Sau khi để có khuấy trong thời gian 30 phút, 4-bromobenzyl bromua (9,6 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, và sau đó để có khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc.

Làm khô lớp hữu cơ đã tách riêng trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Sử dụng phần cặn đã cô này trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

$^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ phần triệu 1,29 - 1,35 (m, 1 H) 1,57 - 1,65 (m, 1 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 1,96 (br dd, *J*=12,62, 6,75 Hz, 2 H) 3,20 - 3,27 (m, 1 H) 3,51 (br d, *J*=5,28 Hz, 1 H) 4,40 - 4,46 (m, 1 H) 4,46 - 4,54 (m, 1 H) 7,21 (br t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H);

MS (ESI+) *m/z* 270 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 27.

Bổ sung 1-metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)piperazin (0,851 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,0851 mmol) và kali cacbonat (0,851 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian 26 (0,851 mmol) trong 1,4-đioxan (4 ml) và nước (1 ml). Gia nhiệt hỗn hợp lên 100 °C và để có khuấy qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (10 ml) và chiết bằng etyl axetat (10 ml). Làm khô lớp hữu cơ đã tách riêng trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn đã cô bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất mong muốn (265 mg, 0,7 mmol).

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,36 - 1,45 (m, 1 H) 1,63 - 1,78 (m, 3 H) 1,97 - 2,07 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,30 - 2,71 (br s, 8 H) 3,24 (td, *J*=7,48, 4,99 Hz, 1 H) 3,55 (s, 2 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 4,53 (d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 4,60 (d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,55 - 7,58 (m, 2 H) 7,58 - 7,61 (m, 2 H);

MS (ESI+) *m/z* 380 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 28.

Bổ sung điisopropyletylamin (3,425 mmol) và HATU (1,027 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian 27 (0,685 mmol) và axit 2-amino-5-bromonicotinic (0,685 mmol) trong N,N-đimetylformamit (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Để hỗn hợp phản ứng có khuấy qua đêm, cô *trong chân không*, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ đã tách riêng trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn đã cô bằng

sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất mong muốn (0,653 mmol) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,49 - 1,57 (m, 1 H) 1,68 - 1,78 (m, 3 H) 1,95 - 2,01 (m, 1 H) 2,07 - 2,13 (m, 1 H) 2,41 (s, 3 H) 2,49 - 2,79 (br s, 8 H) 3,56 (s, 2 H) 3,91 (dt, *J*=6,90, 4,48 Hz, 1 H) 4,34 (td, *J*=7,48, 4,40 Hz, 1 H) 4,57 - 4,65 (m, 2 H) 7,35 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,37 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,52 (d, *J*=7,63 Hz, 4 H) 7,90 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 579 $[M+H]^+$

Ví dụ 363. 2-amino-5-(4-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

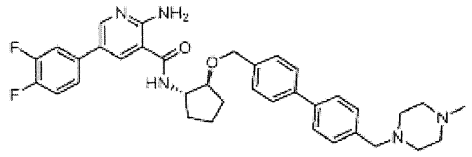
Bổ sung axit (4-flophenyl)boronic (0,076 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0) (0,0076 mmol) và kali cacbonat (0,076 mmol) vào dung dịch của hợp chất trung gian 28 (0,076 mmol) trong 1,4-đioxan (4 ml) và nước (1 ml). Gia nhiệt hỗn hợp lên 100 °C và để có khuấy qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (10 ml) và chiết bằng etyl axetat (10 ml). Làm khô lớp hữu cơ đã tách riêng trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn đã cô bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 363.

$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 8,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64-7,47 (m, 8H), 7,42 (d, 2H), 7,17 (t, 2H), 4,66 (qd, 2H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,09-3,90 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,53 (br s, 2H), 3,39 (br s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 3H), 1,66-1,57 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 594 $[M+H]^+$

Ví dụ 364. 2-amino-5-(3,4-điflophenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 3,4-điflophenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.

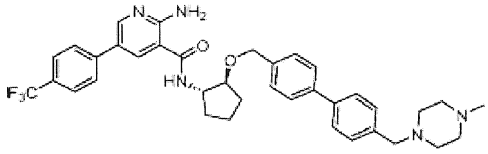


$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 8,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71-7,52 (m, 8H), 7,42-7,33 (m, 3H), 4,65 (qd, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,57 (br s, 2H), 3,48 (br s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 3H), 1,66-1,59 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 612 $[M+H]^+$

Ví dụ 365. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-(triflometyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-triflometylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.

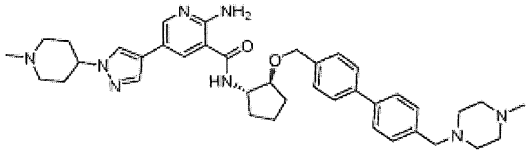


$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 8,65 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83 (d, $J$ = 8,0 Hz, 2H), 7,75 (d, $J$ = 12,0 Hz, 2H), 7,62 (d, $J$ = 8,0 Hz, 2H), 7,54-7,50 (m, 4H), 7,42 (d, $J$ = 8,0 Hz, 2H), 4,69-4,62 (qd, 2H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,54 (br s, 2H), 3,42 (br s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,21-2,05 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,68-1,59 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 644 $[M+H]^+$

Ví dụ 366. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 1-metyl-4-[4-(tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperiđin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.

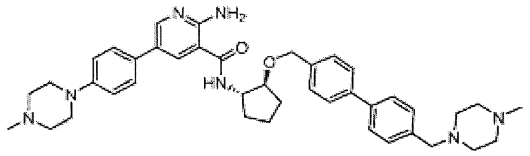


$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 8,57 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,57-7,50 (m, 4H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,69-3,66 (d, 2H), 3,53 (br s, 2H), 3,39 (br s, 2H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,41-2,33 (m, 4H), 2,19-1,97 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 3H), 1,69-1,60 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 663 $[M+H]^+$

Ví dụ 367. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.

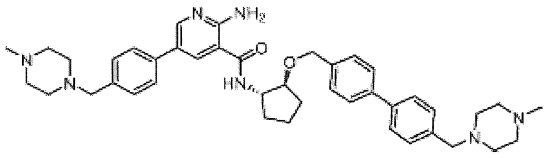


$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 8,59 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 8H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 3,52 (br s, 2H), 3,39 (br s, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 3H), 1,66-1,59 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 674 $[M+H]^+$

Ví dụ 368. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.

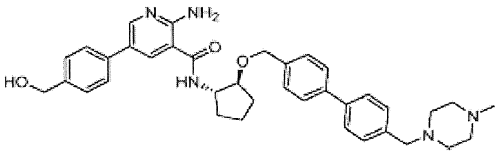


$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 8,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H). 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,65-7,52 (m, 8H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,53 (br, 8H), 3,46 (br, 4H), 3,29 (br, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,23-2,10 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,67-1,60 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 688 $[M+H]^+$

Ví dụ 369. 2-amino-5-(4-(hyđroxymetyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-(hyđroxymetyl)phenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.

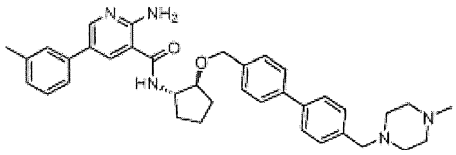


$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 8,63 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,53 (m, 5H), 7,46-7,41 (m, 6H), 4,66 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,35 (br s, 2H), 3,00 (br s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 3H), 1,63 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 606 $[M+H]^+$

Ví dụ 370. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(m-tolyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 3-tolylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.

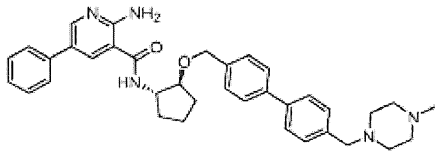


$^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 8,62 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72-7,32 (m, 11H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,43 (br s, 2H), 3,17 (br s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 3H), 1,65-1,60 (m, 1H);

MS (ESI+) *m/z* 590 $[M+H]^+$

Ví dụ 371. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-phenylnicotinamit

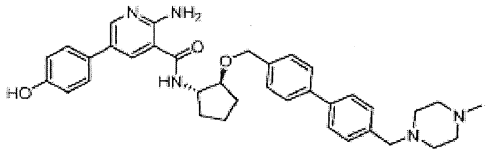
Bằng cách sử dụng axit phenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 576 $[M+H]^+$

Ví dụ 372. 2-amino-5-(4-hyđroxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

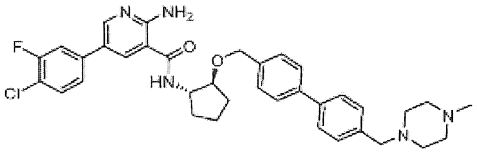
Bằng cách sử dụng axit 4-hyđroxyphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 592 $[M+H]^+$

Ví dụ 373. 2-amino-5-(4-clo-3-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

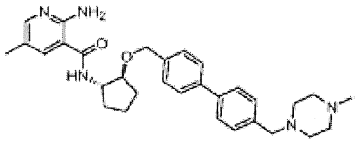
Bằng cách sử dụng axit 4-clo-3-flophenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 629 $[M+H]^+$

Ví dụ 374. 2-amino-5-metyl-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

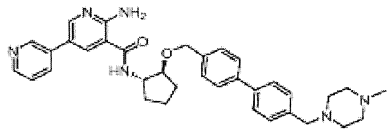
Bằng cách sử dụng trimetylboroxin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 514 $[M+H]^+$

Ví dụ 375. 6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

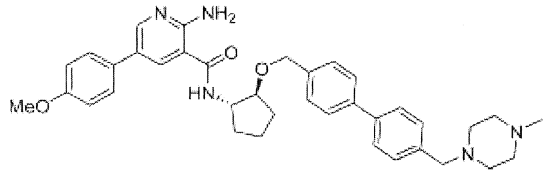
Bằng cách sử dụng axit 3-pyriđylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 577 $[M+H]^+$

Ví dụ 376. 2-amino-5-(4-metoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

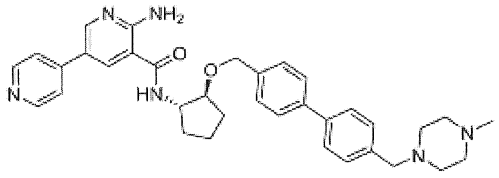
Bằng cách sử dụng axit 4-metoxyphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 606 $[M+H]^+$

Ví dụ 377. 6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,4'-bipyriđin]-5-carboxamit

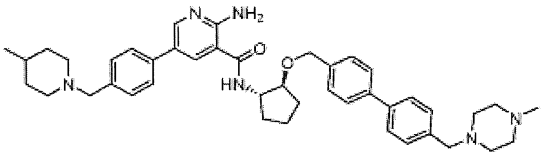
Bằng cách sử dụng axit 4-pyriđylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 577 $[M+H]^+$

Ví dụ 378. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

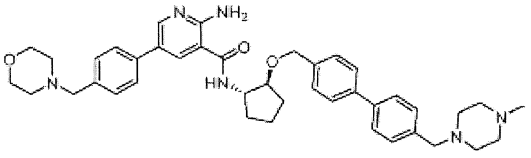
Bằng cách sử dụng axit (4-((4-metylpiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 687 $[M+H]^+$

Ví dụ 379. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-(morpholinometyl)phenyl)nicotinamit

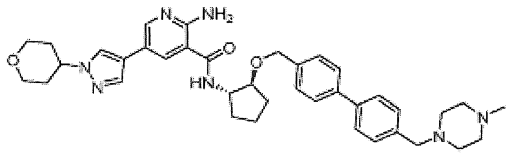
Bằng cách sử dụng axit (4-(morpholinometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 675 $[M+H]^+$

Ví dụ 380. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

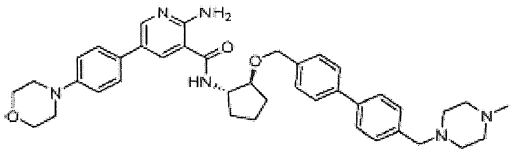
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit 1-(Tetrahyđro-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 650 $[M+H]^+$

Ví dụ 381. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-morpholinophenyl)nicotinamit

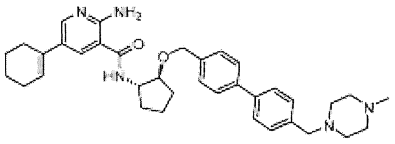
Bằng cách sử dụng axit 4-morpholinophenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 661 $[M+H]^+$

Ví dụ 382. 2-amino-5-(xyclohex-1-en-1-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

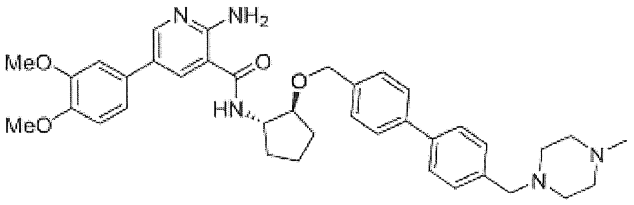
Bằng cách sử dụng axit 1-xyclohexenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 580 $[M+H]^+$

Ví dụ 383. 2-amino-5-(3,4-đimetoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit

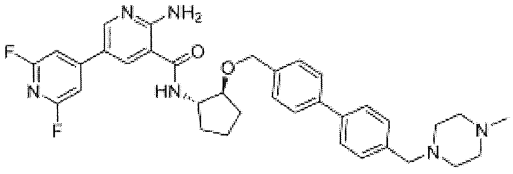
Bằng cách sử dụng axit 3,4-đimetoxyphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 636 $[M+H]^+$

Ví dụ 384. 6-amino-2',6'-điflo-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,4'-bipyriđin]-5-carboxamit

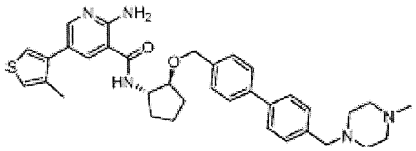
Bằng cách sử dụng axit 2,6-điflopyriđin-4-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 613 $[M+H]^+$

Ví dụ 385. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-metylthiophen-3-yl)nicotinamit

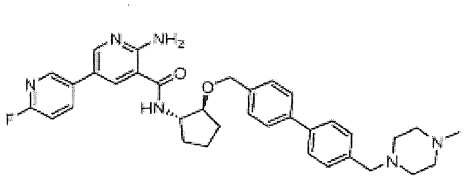
Bằng cách sử dụng axit 4-metyl-3-thienylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 596 $[M+H]^+$

Ví dụ 386. 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

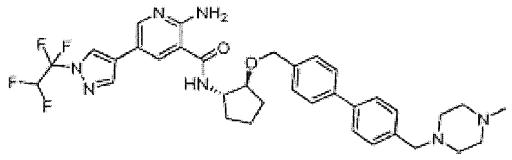
Bằng cách sử dụng axit 6-flo-3-pyriđinylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.



MS (ESI+) *m/z* 595 $[M+H]^+$

Ví dụ 387. 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-(1,1,2,2-tetrafloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (1-(1,1,2,2-tetrafloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 363.

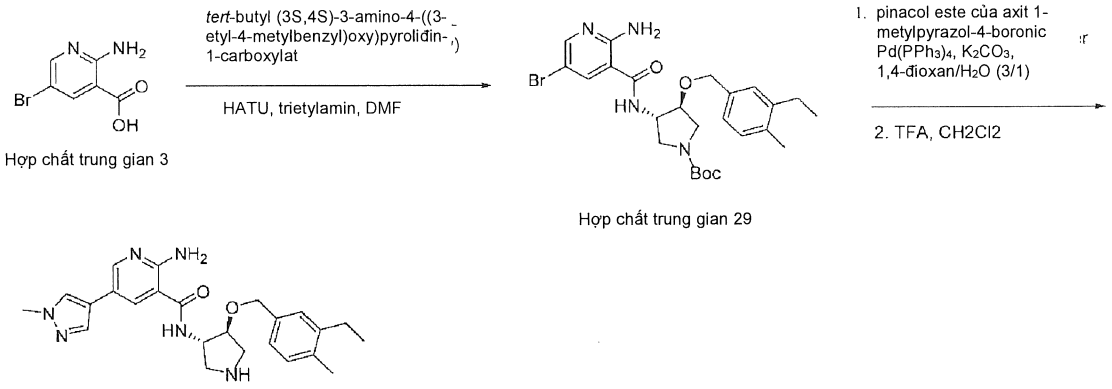


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,64 (br dd, *J*=14,09, 7,04 Hz, 1 H) 1,75 - 1,88 (m, 3 H) 2,04 (br dd, *J*=12,33, 7,63 Hz, 1 H) 2,15 - 2,23 (m, 1 H) 2,87 (s, 3 H) 2,90 - 3,06 (m, 4 H) 3,33 (br s, 4 H) 3,86 (s, 2 H) 3,98 - 4,04 (m, 1 H) 4,39 - 4,44 (m, 1 H) 4,62- 4,69 (m, 2 H) 6,75 - 6,98 (m, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 4 H) 7,55 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,57 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,33 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,58 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H);

MS (ESI+) *m/z* 666,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 388. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 388:




Hợp chất trung gian 29.

Bổ sung HATU (884 mg, 2,32 mmol) sau đó là tert-butyl (3S,4S)-3-amino-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-1-carboxylat (647 mg, 1,94 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (420 mg, 1,94 mmol) và trietylamin (0,40 ml, 2,90 mmol) trong 10 ml DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô qua sắc ký cột silicagel để tạo ra 800 mg chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ phần triệu 1,14 - 1,22 (t, 3 H) 1,41 (br s, 9 H) 2,27 (s, 3 H) 2,55 - 2,64 (q, 2 H) 3,37 - 3,66 (m, 4 H) 3,78 (dd, *J*=12,03, 5,58 Hz, 1 H) 4,10 (br s, 1 H) 4,50 - 4,79 (m, 2 H) 6,74 (br s, 2 H) 7,04 - 7,15 (m, 3 H) 7,98 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,43 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 534,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 388. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bổ sung $K_2CO_3$ (31 mg, 0,22 mmol) sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 29 (40 mg, 0,07 mmol) và pinacol este của axit 1-metylpyrazol-4-boronic (23 mg, 0,11 mmol) trong 0,4 ml 1,4-đioxan/ nước (3/1). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn thô với 0,5 ml $CH_2Cl_2$ /

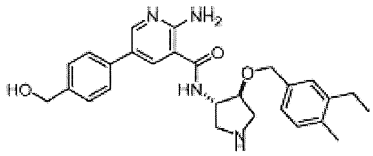
TFA (10/1) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 23 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) phần triệu 1,13 (t, J=7,34 Hz, 3 H) 2,23 (s, 2 H) 2,57 (q, J=7,24 Hz, 2 H) 2,91 (dd, J=12,03, 4,40 Hz, 1 H) 2,97 - 3,04 (m, 1 H) 3,16 - 3,22 (m, 1 H) 3,36 - 3,43 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,05 - 4,10 (m, 1 H) 4,48 (br s, 1 H) 4,57 (d, J=11,74 Hz, 1 H) 4,65 (d, J=11,74 Hz, 1 H) 7,06 (s, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,02 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=2,35 Hz, 1 H),

MS (ESI, m/z): 435,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 389. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-(hyđroxymetyl)phenyl)nicotinamit

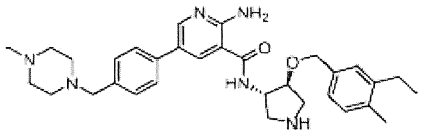
Bằng cách sử dụng axit 4-hyđroxymetylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



MS (ESI, m/z): 461,6 $[M+H]^+$

Ví dụ 390. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

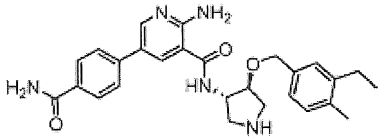
Bằng cách sử dụng axit (4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



MS (ESI, m/z): 543,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 391. 2-amino-5-(4-carbamoylphenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit (4-carbamoylphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

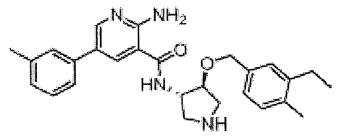


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,19 - 2,19 (m, 1 H) 2,60 (q, *J*=7,70 Hz, 2 H) 3,33 - 3,35 (m, 1 H) 3,43 - 3,64 (m, 2 H) 3,77 (br dd, *J*=12,72, 7,24 Hz, 1 H) 4,36 (br s, 1 H) 4,55 - 4,73 (m, 3 H) 7,10 (s, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,99 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,62 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 474,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 392. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(m-tolyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit m-tolylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

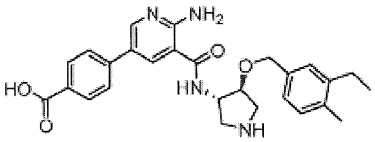


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,60 (q, *J*=7,56 Hz, 2 H) 3,43 - 3,65 (m, 3 H) 3,77 (dd, *J*=12,52, 7,04 Hz, 1 H) 4,35 (br d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 4,62- 4,74 (m, 3 H) 7,09 (s, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,25 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,36 (t, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,42- 7,51 (m, 2 H) 8,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 445,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 393. axit 4-(6-amino-5-(((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)carbamoyl)pyriđin-3-yl)benzoic

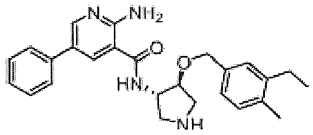
Bằng cách sử dụng axit 4-carboxyphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,59 (q, *J*=7,56 Hz, 2 H) 3,34 - 3,51 (m, 2 H) 3,52- 3,67 (m, 1 H) 3,76 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 4,13 (br s, 1 H) 4,57 - 4,69 (m, 3 H) 7,02- 7,10 (m, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,79 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,13 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,37 - 8,45 (m, 1 H) 8,73 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 475,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 394. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-phenylnicotinamit

Bằng cách sử dụng axit phenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

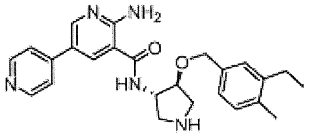


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,61 (q, *J*=7,43 Hz, 2 H) 3,42- 3,51 (m, 1 H) 3,51 - 3,65 (m, 2 H) 3,77 (dd, *J*=12,91, 7,04 Hz, 1 H) 4,35 (br d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 4,57 - 4,76 (m, 3 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,35 - 7,58 (m, 3 H) 7,68 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 8,33 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 431,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 395. 6-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-[3,4'-bipyriđin]-5-carboxamit

Bằng cách sử dụng axit pyriđin-4-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



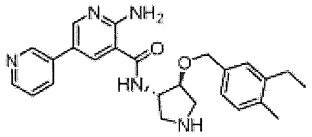
$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,17 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,62 (q, *J*=7,56 Hz, 2 H) 3,47 (br d, *J*=12,52 Hz, 1 H) 3,52- 3,67 (m, 2 H) 3,77

(br dd, *J*=12,72, 6,85 Hz, 1 H) 4,34 (br d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 4,61 - 4,78 (m, 3 H) 7,07 - 7,13 (m, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 7,99 (dd, *J*=8,02, 5,67 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,68 - 8,82 (m, 3 H) 9,14 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 432,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 396. 6-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit

Bằng cách sử dụng axit pyriđin-3-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

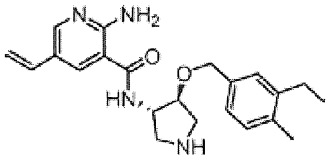


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,17 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,62 (q, *J*=7,56 Hz, 2 H) 3,47 (br d, *J*=12,52 Hz, 1 H) 3,52- 3,67 (m, 2 H) 3,77 (br dd, *J*=12,72, 6,85 Hz, 1 H) 4,34 (br d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 4,60 - 4,78 (m, 3 H) 7,07 - 7,13 (m, 2 H) 7,17 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,99 (dd, *J*=8,02, 5,67 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,67 - 8,83 (m, 3 H) 9,14 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 432,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 397. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-vinylnicotinamit

Bằng cách sử dụng kali vinyltrifloborat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

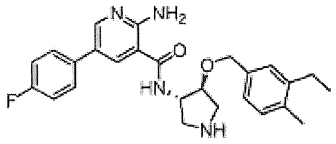


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,17 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,61 (q, *J*=7,56 Hz, 2 H) 3,44 - 3,65 (m, 3 H) 3,76 (br dd, *J*=12,91, 7,04 Hz, 1 H) 4,33 (br d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 4,59 - 4,74 (m, 3 H) 5,42 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 5,94 (d, *J*=17,61 Hz, 1 H) 6,66 (dd, *J*=17,80, 11,15 Hz, 1 H) 7,10 (s, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 8,02- 8,08 (m, 1 H) 8,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 381,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 398. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-flophenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-flophenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

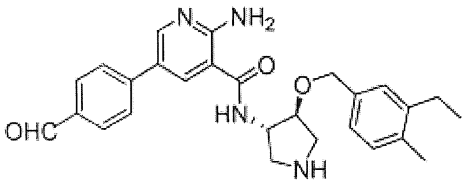


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,60 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,44 - 3,59 (m, 2 H) 3,76 (dd, *J*=12,62, 7,34 Hz, 2 H) 4,25 - 4,38 (m, 1 H) 4,61 - 4,71 (m, 3 H) 7,03 - 7,12 (m, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 3 H) 7,60 - 7,69 (m, 2 H) 8,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 499,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 399. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-formylphenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-formylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

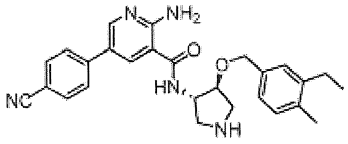


$^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ phần triệu 1,30 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,26 (br s, 3 H) 2,58 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H), 3,43 - 3,49 (m, 1 H) 3,50 - 3,65 (m, 2 H) 3,77 (dd, *J*=12,62, 6,75 Hz, 1 H), 4,17 (br s, 1 H) 4,64 (br s, 2 H) 4,77 (br s, 1 H) 6,59 (br s, 2 H) 7,05 - 7,20 (m, 3 H) 7,55 - 7,73 (m, 2 H) 7,86 (br d, *J*=5,28 Hz, 2 H) 8,04 (br s, 1 H) 8,46 (br s, 1 H) 9,86 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 459,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 400. 2-amino-5-(4-xyanophenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-xyanophenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

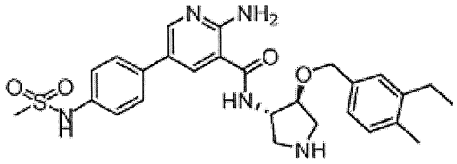


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,60 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,43 - 3,49 (m, 1 H) 3,50 - 3,65 (m, 2 H) 3,77 (dd, *J*=12,62, 6,75 Hz, 1 H) 4,35 (br d, *J*=4,11 Hz, 1 H) 4,62- 4,74 (m, 3 H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,78 - 7,84 (m, 2 H) 7,84 - 7,88 (m, 2 H) 8,39 - 8,52 (m, 1 H) 8,59 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 456,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 401. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-(metylsulfonamiđo)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-metylsulfonylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

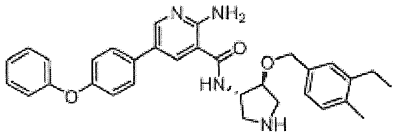


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,60 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 3,43 - 3,49 (m, 1 H) 3,50 - 3,65 (m, 2 H) 3,76 (dd, *J*=12,62, 7,34 Hz, 1 H) 4,33 - 4,38 (m, 1 H) 4,62- 4,71 (m, 3 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,80 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,32 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,59 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z):524,6 $[M+H]^+$

Ví dụ 402. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-phenoxyphenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-phenoxyphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

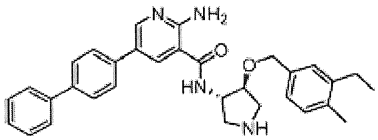


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 2 H) 3,46 (br d, *J*=12,33 Hz, 1 H) 3,52- 3,61 (m, 2 H) 3,76 (s, 1 H) 4,32- 4,40 (m, 1 H) 4,62- 4,73 (m, 3 H) 7,02 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,04 - 7,12 (m, 4 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,38 (t, *J*=7,92 Hz, 2 H) 7,66 (d, *J*=8,80 Hz, 2 H) 8,29 - 8,34 (m, 1 H) 8,68 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z):523,7 $[M+H]^+$

Ví dụ 403. 5-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-biphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

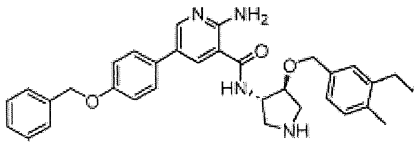


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,60 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,47 (br d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 3,51 - 3,62 (m, 2 H) 3,77 (dd, *J*=12,33, 7,04 Hz, 1 H) 4,31 - 4,40 (m, 1 H) 4,63 - 4,73 (m, 3 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,36 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,45 (t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,70 - 7,79 (m, 3 H) 8,40 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,64 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 507,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 404. 2-amino-5-(4-(benzyloxy)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

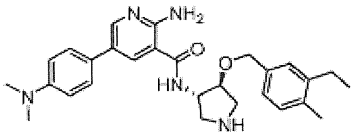
Bằng cách sử dụng axit 4-benzyloxyphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,60 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,46 (br d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 3,49 - 3,60 (m, 2 H) 3,76 (dd, *J*=12,91, 7,04 Hz, 1 H) 4,28 - 4,36 (m, 1 H) 4,60 - 4,73 (m, 3 H) 5,13 (s, 2 H) 7,03 - 7,13 (m, 4 H) 7,16 (s, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,36 (t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,43 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,59 (d, *J*=8,80 Hz, 2 H) 8,23 - 8,29 (m, 1 H) 8,60 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 537,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 405. 2-amino-5-(4-(đimetylamino)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

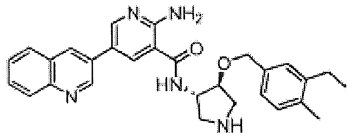


Bằng cách sử dụng axit 4-đimetylaminophenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,60 (q, *J*=7,24 Hz, 2 H) 3,07 (s, 6 H) 3,47 (br d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 3,57 (ddd, *J*=18,78, 12,91, 3,52 Hz, 2 H) 3,76 (br dd, *J*=12,91, 7,04 Hz, 1 H) 4,32-4,37 (m, 1 H) 4,61 - 4,72 (m, 3 H) 7,02- 7,12 (m, 4 H) 7,16 (s, 1 H) 7,62 (d, *J*=8,80 Hz, 2 H) 8,26 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,69 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 474,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 406. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(quinolin-3-yl)nicotinamit

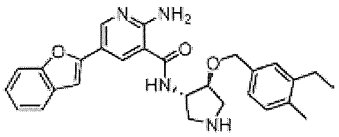


Bằng cách sử dụng axit quinolin-3-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,17 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,61 (q, *J*=7,24 Hz, 2 H) 3,48 (br d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 3,57 - 3,69 (m, 2 H) 3,78 (br dd, *J*=12,91, 7,04 Hz, 1 H) 4,34 - 4,42 (m, 1 H) 4,61 - 4,75 (m, 3 H) 7,05 -

7,15 (m, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 7,78 - 7,93 (m, 1 H) 7,93 - 8,09 (m, 1 H) 8,18 (br dd, *J*=8,22, 3,52 Hz, 2 H) 8,63 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,86 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,99 - 9,07 (m, 1 H) 9,37 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 482,6 $[M+H]^+$

Ví dụ 407. 2-amino-5-(benzofuran-2-yl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit



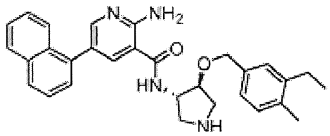
Bằng cách sử dụng axit benzo[b]furan-2-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,61 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,48 (br d, *J*=12,33 Hz, 1 H) 3,53 (br dd, *J*=12,91, 2,93 Hz, 1 H) 3,60 (br dd, *J*=12,91, 4,70 Hz, 1 H) 3,78 (br dd, *J*=12,62, 7,34 Hz, 1 H) 4,37 (br s, 1 H) 4,63 - 4,72 (m, 3 H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H) 7,15 - 7,20 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 (br t, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,58 (br d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 8,57 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,60 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 471,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 408. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(naphtalen-1-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 2-naphtylenboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



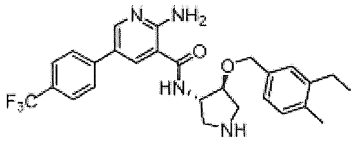
$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,60 (q, *J*=7,43 Hz, 2 H) 3,48 (br d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 3,53 - 3,69 (m, 2 H) 3,78 (dd, *J*=12,91, 7,04 Hz, 1 H) 4,31 - 4,46 (m, 1 H) 4,55 - 4,72 (m, 3 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,79 (dd, *J*=8,22, 1,76 Hz, 1 H)

7,85 - 8,02 (m, 3 H) 8,16 (s, 1 H) 8,47 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,78 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 481,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 409. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-(triflometyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-triflometylbenzenboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

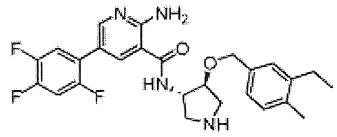


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,61 (q, *J*=7,24 Hz, 2 H) 3,45 (br d, *J*=12,32 Hz, 1 H) 3,49 - 3,62 (m, 2 H) 3,75 (dd, *J*=12,62, 6,75 Hz, 1 H) 4,26 - 4,38 (m, 1 H) 4,61 - 4,72 (m, 3 H) 7,03 - 7,13 (m, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,33 (td, *J*=10,12, 6,75 Hz, 2 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 499,6 $[M+H]^+$

Ví dụ 410. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(2,4,5-triflophenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 2,4,5-triflophenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

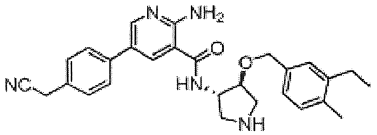


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,61 (q, *J*=7,24 Hz, 2 H) 3,45 (br d, *J*=12,32 Hz, 1 H) 3,49 - 3,62 (m, 2 H) 3,75 (dd, *J*=12,62, 6,75 Hz, 1 H) 4,26 - 4,38 (m, 1 H) 4,61 - 4,72 (m, 3 H) 7,03 - 7,13 (m, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,33 (td, *J*=10,12, 6,75 Hz, 1 H) 7,53 - 7,63 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 485,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 411. 2-amino-5-(4-(xyanometyl)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 4-xyanometylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.

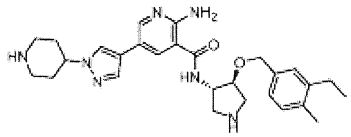


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (td, *J*=7,63, 2,35 Hz, 3 H) 2,24 (d, *J*=4,11 Hz, 3 H) 2,59 (qd, *J*=7,53, 3,23 Hz, 2 H) 3,45 - 3,56 (m, 1 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 3,98 (br dd, *J*=11,44, 6,16 Hz, 1 H) 4,11 - 4,28 (m, 1 H) 4,58 - 4,70 (m, 3 H) 7,07 (s, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,86 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=11,15 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,59 (dd, *J*=7,04, 2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 470,8 $[M+H]^+$

Ví dụ 412. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

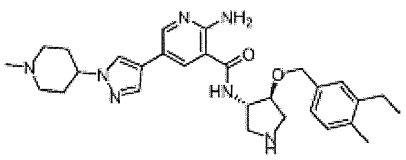
Bằng cách sử dụng axit 1-(4-N-Boc-piperiđin)pyrazol-4-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388 và sau đó khử bảo vệ bằng TFA.



MS (ESI, m/z): 504,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 413. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

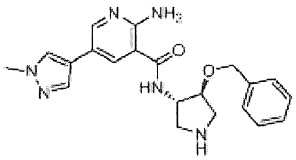
Bằng cách sử dụng axit 1-(4-N-metylpiperiđin)pyrazol-4-boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



MS (ESI, m/z): 518,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 414. 2-amino-N-((3S,4S)-4-(benzyloxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

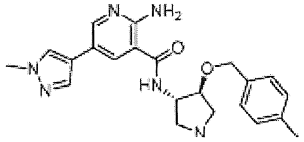
Bằng cách sử dụng tert-butyl (3S,4S)-3-amino-4-(benzyloxy)pyroliđin-1-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



MS (ESI, m/z): 393,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 415. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

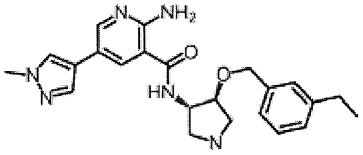
Bằng cách sử dụng tert-butyl (3S,4S)-3-amino-4-((4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-1-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



MS (ESI, m/z): 407,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 416. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

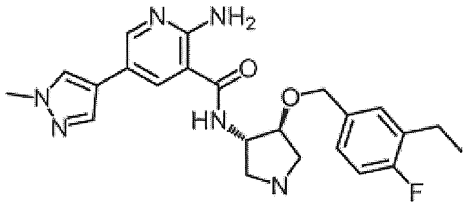
Bằng cách sử dụng tert-butyl (3S,4S)-3-amino-4-((3-etylbenzyl)oxy)pyroliđin-1-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



MS (ESI, m/z): 421,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 417. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-flobenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

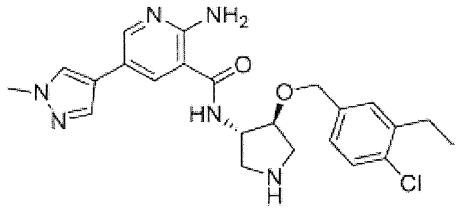
Bằng cách sử dụng tert-butyl (3S,4S)-3-amino-4-((3-etyl-4-flobenzyl)oxy)pyroliđin-1-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



MS (ESI, m/z): 439,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 418. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4-clo-3-etylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

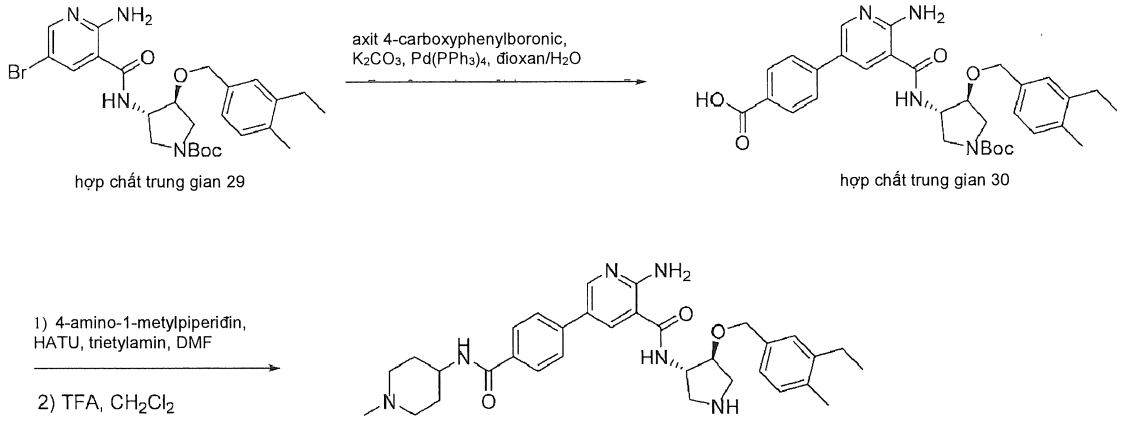
Bằng cách sử dụng tert-butyl (3S,4S)-3-amino-4-((4-clo-3-etylbenzyl)oxy)pyroliđin-1-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 388.



MS (ESI, m/z): 455,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 419. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-((1-metylpiperiđin-4-yl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 419:




Hợp chất trung gian 30.

Bổ sung $K_2CO_3$ (310 mg, 2,2 mmol) sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0,03 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 29 (400 mg, 0,7 mmol) và axit 4-carboxyphenylboronic (230 mg, 1,10 mmol) trong 4 ml 1,4-đioxan/ nước (3/1). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô qua sắc ký cột silicagel để tạo ra 350 mg chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 1,46 (br d, *J*=1,96 Hz, 9 H) 2,23 (s, 3 H) 2,59 (q, *J*=7,56 Hz, 2 H) 3,40 - 3,51 (m, 2 H) 3,52- 3,65 (m, 1 H) 3,76 (br d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 4,13 (br s, 1 H) 4,57 - 4,74 (m, 3 H) 7,06 (s, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,79 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,13 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,37 - 8,45 (m, 1 H) 8,73 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 575,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 419. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-((1-metylpiperiđin-4-yl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit

Bổ sung HATU (10 mg, 0,03 mmol) sau đó là 4-amino-1-metylpiperiđin (0,03 ml, 0,02 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 30 (12 mg, 0,02 mmol) và trietylamin (0,04 ml, 0,03 mmol) trong 0,2 ml DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên

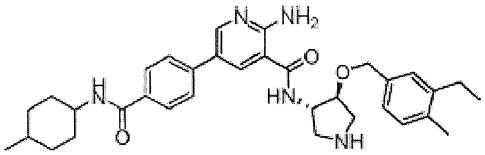
$MgSO_4$, và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn thô với 0,5 ml $CH_2Cl_2$ / TFA (10/1) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 10 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 2,23 (br s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,61 (q, *J*=7,70 Hz, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 3,10 - 3,26 (m, 2 H) 3,47 (br d, *J*=12,52 Hz, 1 H) 3,52- 3,66 (m, 3 H) 3,77 (dd, *J*=12,72, 6,85 Hz, 1 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 4,32- 4,43 (m, 1 H) 4,53 - 4,77 (m, 3 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,81 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,88 - 7,99 (m, 2 H) 8,42 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 571,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 420. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-((4-metylxyclohexyl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 4-metylxyclohexylamin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 419.

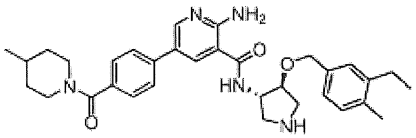


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 0,93 (d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 1,00 (d, *J*=6,46 Hz, 2 H) 1,09 (br d, *J*=14,09 Hz, 1 H) 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,38 - 1,48 (m, 2 H) 1,59 - 1,73 (m, 3 H) 1,75 - 1,84 (m, 2 H) 1,96 (br d, *J*=11,15 Hz, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,60 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,32- 3,36 (m, 1 H) 3,47 (br d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 3,51 - 3,61 (m, 2 H) 3,76 (dd, *J*=12,91, 7,04 Hz, 2 H) 3,99 (br s, 1 H) 4,35 (br s, 1 H) 4,62- 4,72 (m, 3 H) 7,03 - 7,14 (m, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,76 (dd, *J*=8,51, 4,40 Hz, 2 H) 7,91 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 2 H) 8,42 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,58 - 8,62 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 570,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 421. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-(4-metylpiperiđin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 4-metylpiperiđin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 419.

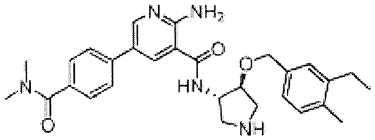


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 0,98 (d, *J*=6,46 Hz, 3 H) 1,09-1,22 (m, 3H) 1,16 (t,, *J*=7,63, 3 H) 1,62 (br d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,79 (br d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,53 - 2,63 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 2,85 (br t, *J*=12,33 Hz, 1 H) 3,11 (br t, *J*=12,33 Hz, 1 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 3,55 - 3,61 (m, 1 H) 3,68 (br d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 3,75 (td, *J*=11,74, 7,04 Hz, 1 H) 4,12 (br s, 1 H) 4,58 - 4,64 (m, 3 H) 7,02- 7,11 (m, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,51 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,76 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,36 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,70 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 556,5 $[M+H]^+$

Ví dụ 422. 2-amino-5-(4-(đimetylcarbamoyl)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng đimetylamin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 419.

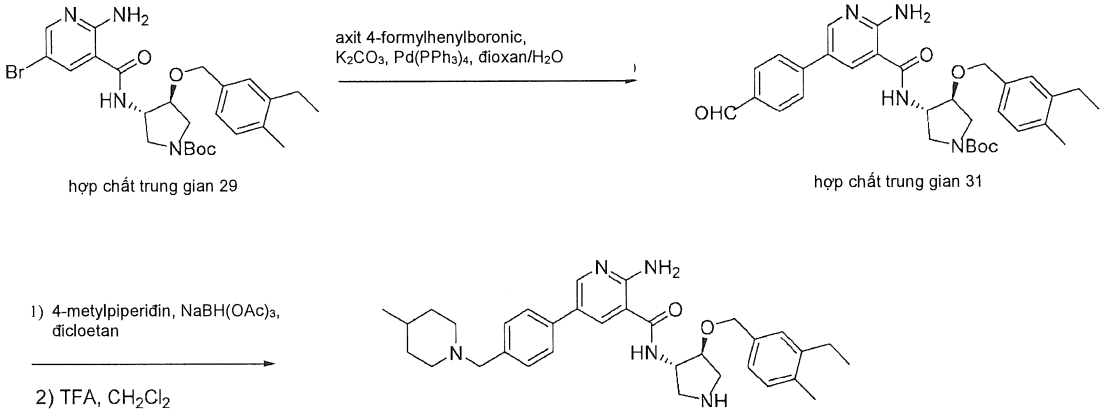


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,15 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,58 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 3,38 - 3,50 (m, 2 H) 3,52-3,66 (m, 1 H) 3,67 - 3,81 (m, 1 H) 4,12 (br s, 1 H) 4,57 - 4,68 (m, 3 H) 7,05 (s, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,54 (d, *J*=8,80 Hz, 2 H) 7,75 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,36 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,68 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 502,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 423. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-((4-metylpiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 423:




Hợp chất trung gian 31.

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 29 và axit 4-formylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian 30.

$^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$)

phần triệu 1,30 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H), 1,42 (s, 9 H), 2,26 (br s, 3 H) 2,58 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,37-3,84 (m, 4H) 4,17 (br s, 1 H) 4,64 (br s, 2 H) 4,77 (br s, 1 H) 6,59 (br s, 2 H) 7,05 - 7,20 (m, 3 H) 7,55 - 7,73 (m, 2 H) 7,86 (br d, *J*=5,28 Hz, 2 H) 8,04 (br s, 1 H) 8,46 (br s, 1 H) 9,86 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 559,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 423. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-((4-metylpiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit

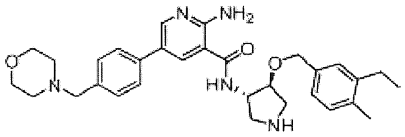
Bổ sung 4-metylpiperiđin (0,017 ml, 0,14 mmol) sau đó là $NaBH(OAc)_3$(30 mg, 0,21 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 31 (40 mg, 0,07 mmol) trong 0,4 ml đicloetan. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó bổ sung nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn thô với 0,5 ml $CH_2Cl_2$ / TFA (10/1) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 10 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 0,99 (d, *J*=6,46 Hz, 3 H) 1,16 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H) 1,34 - 1,46 (m, 2 H) 1,91 (br d, *J*=14,09 Hz, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,61 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 2,93 - 3,07 (m, 2 H) 3,43 - 3,49 (m, 3 H) 3,57 (ddd, *J*=16,43, 12,91, 3,52 Hz, 2 H) 3,76 (dd, *J*=12,62, 6,75 Hz, 2 H) 4,27 - 4,39 (m, 3 H) 4,59 - 4,76 (m, 3 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,60 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,80 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,39 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,67 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 542,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 424. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(4-(morpholinometyl)phenyl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng morpholin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 423.

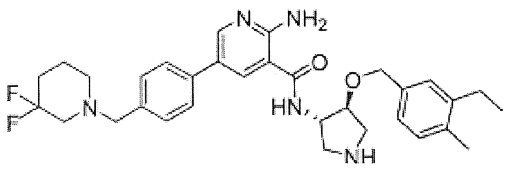


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,61 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,09 - 3,27 (m, 2 H) 3,31 - 3,40 (m, 2 H) 3,46 (d, *J*=12,33 Hz, 1 H) 3,52- 3,67 (m, 2 H) 3,76 (br dd, *J*=12,91, 7,04 Hz, 1 H) 3,77 (br s, 2 H) 4,03 (br s, 2 H) 4,35 (br d, *J*=4,11 Hz, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 4,63 - 4,71 (m, 2 H) 4,72 (br d, *J*=6,46 Hz, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,63 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,82 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,66 - 8,70 (m, 1 H);

MS (ESI, m/z): 530,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 425. 2-amino-5-(4-((3,3-điflopiperiđin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 3,3-điflopiperiđin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 423.

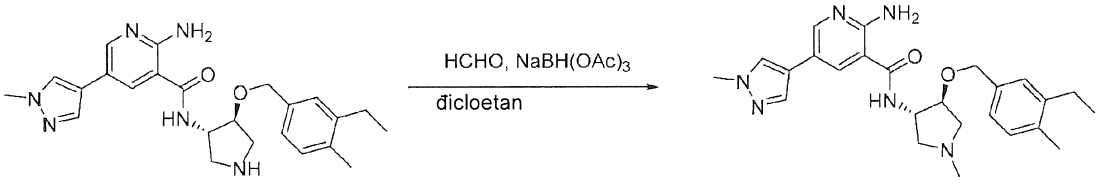


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,16 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,97 - 2,09 (m, 2 H) 2,15 (br s, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,61 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,22- 3,28 (m, 2 H) 3,38 - 3,49 (m, 4 H) 3,50 - 3,66 (m, 2 H) 3,76 (dd, *J*=12,33, 7,04 Hz, 1 H) 4,35 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,40 (s, 2 H) 4,62- 4,73 (m, 3 H) 7,07 - 7,12 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,61 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,81 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,61 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 564,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 426. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 426:



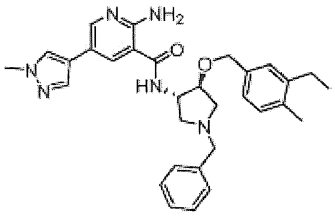

Bổ sung formalđehyt (0,015 ml, 0,18 mmol) sau đó là $NaBH(OAc)_3$ (38 mg, 0,28 mmol) vào hợp chất 388 (40 mg, 0,09 mmol) trong 0,4 ml 1,2-đicloetan. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 30 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,12- 1,17 (m, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,55 - 2,65 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,43 - 3,54 (m, 1 H) 3,60 - 3,71 (m, 1 H) 3,73 - 3,84 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,08 - 4,23 (m, 1 H) 4,31 - 4,45 (m, 1 H) 4,62- 4,70 (m, 2 H) 4,72 (br d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,26 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,66 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 449,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 427. 2-amino-N-((3S,4S)-1-benzyl-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

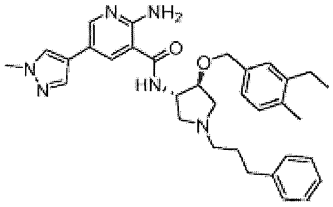
Bằng cách sử dụng benzalđehyt, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 426.



MS (ESI, m/z): 525,7 $[M+H]^+$

Ví dụ 428. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-(3-phenylpropyl)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 3-phenylpropanal, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 426.

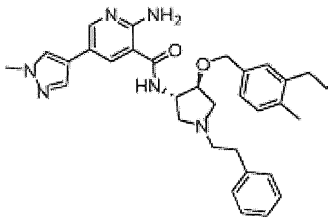


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,14 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,97 - 2,13 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,58 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 2,70 (t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,27 (t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,43 - 3,54 (m, 1 H) 3,60 - 3,71 (m, 1 H) 3,73 - 3,84 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,08 - 4,23 (m, 1 H) 4,36 (br s, 1 H) 4,6 -4,72(m, 3 H) 7,01 - 7,10 (m, 2 H) 7,12- 7,15 (m, 1 H) 7,15 - 7,30 (m, 5 H) 7,87 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,25 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,64 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 553,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 429. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-phenetylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

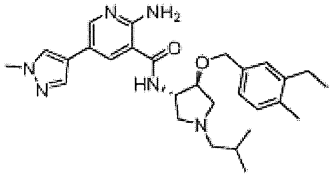
Bằng cách sử dụng phenylaxetalđehyt, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 426.



MS (ESI, m/z): 539,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 430. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-isobutylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng isobutyralđehyt, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 426.

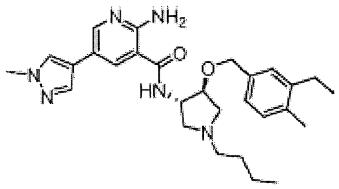


$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,04 (br d, *J*=3,52 Hz, 6 H) 1,14 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,10 (dt, *J*=13,65, 6,97 Hz, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,58 (q, *J*=7,63 Hz, 2 H) 3,14 (br d, *J*=6,46 Hz, 2 H) 3,32- 3,42 (m, 1 H) 3,52 (br s, 1 H) 3,70 - 3,83 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,99 - 4,17 (m, 1 H) 4,41 (br d, *J*=16,43 Hz, 1 H) 4,59 - 4,75 (m, 3 H) 7,02- 7,12 (m, 2 H) 7,15 (br s, 1 H) 7,87 (br s, 1 H) 8,05 (br d, *J*=11,15 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,59 (br s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 491,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 431. 2-amino-N-((3S,4S)-1-butyl-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

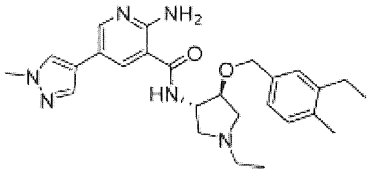
Bằng cách sử dụng butyralđehyt, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 426.



MS (ESI, m/z): 491,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 432. 2-amino-N-((3S,4S)-1-etyl-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

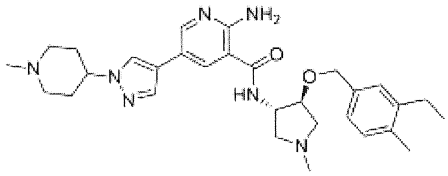
Bằng cách sử dụng axetalđehyt, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 426.



MS (ESI, m/z): 463,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 433. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

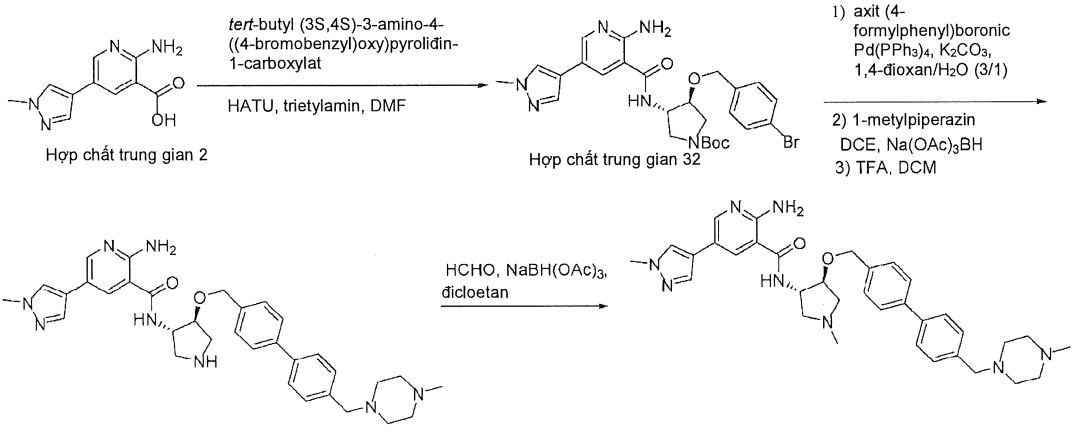
Từ hợp chất 359, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 426.



MS (ESI, m/z): 532,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 434 và Ví dụ 435.

Sơ đồ điều chế hợp chất của Ví dụ 434 và 435:




Hợp chất trung gian 32.

Bổ sung HATU (732 mg, 1,92 mmol) sau đó là tert-butyl (3S,4S)-3-amino-4-((4-bromobenzyl)oxy)pyroliđin-1-carboxylat (657 mg, 1,76 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 2 (350 mg, 1,60 mmol) và trietylamin (0,34 ml, 2,41 mmol) trong 4 ml DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô qua sắc ký cột silicagel để tạo ra 700 mg chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$)

phần triệu 1,43 (br s, 9 H) 3,42 (br d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 3,51 - 3,65 (m, 2 H) 3,80 (dd, *J*=12,03, 5,58 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,03 - 4,20 (m, 1 H) 4,54 - 4,77 (m, 3 H) 6,29 (br s, 2 H) 7,25 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,46 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,53 (br s, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 2 H) 8,29 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 571,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 434. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

Bổ sung $K_2CO_3$ (29 mg, 0,21 mmol) sau đó là $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 32 (40 mg, 0,07 mmol) và pinacol este của axit 4-((4-metylpiperazin-1-yl)metylphenylboronic (27 mg, 0,08 mmol) trong 0,4 ml 1,4-đioxan/ nước (3/1). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn thô với 0,5 ml $CH_2Cl_2$ / TFA (10/1) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Sau khi cô trong chân không, tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 30 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 2,88 (s, 3 H) 2,91 - 3,13 (m, 4 H) 3,31 - 3,46 (m, 4 H) 3,52- 3,65 (m, 3 H) 3,80 (dd, *J*=12,91, 7,04 Hz, 1 H) 3,87 - 3,96 (m, 5 H) 4,39 - 4,45 (m, 1 H) 4,71 - 4,83 (m, 3 H) 7,46 (br d, *J*=8,22 Hz, 2

H) 7,49 (br d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,62 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 4 H) 7,87 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,25 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 581,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 435. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-1-metyl-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

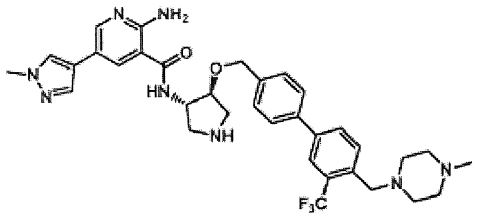
Bổ sung formalđehyt (0,015 ml, 0,18 mmol) sau đó là $NaBH(OAc)_3$ (38 mg, 0,28 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất 434 (52 mg, 0,09 mmol) trong 0,4 ml 1,2-đicloetan. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung nước. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 35 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1H$ NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 2,94 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 3,36 - 3,47 (m, 6 H) 3,48 - 3,58 (m, 6 H) 3,91 (s, 3 H) 4,27 (s, 2 H) 4,44 (br s, 1 H) 4,72-4,83 (m, 3 H) 7,49 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,53 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,61 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,66 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,67 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 595,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 436. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

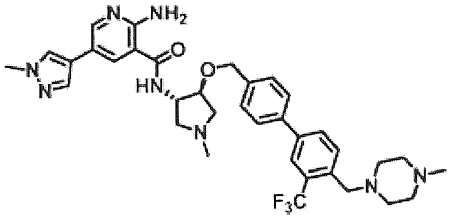
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-formyl-3-(triflometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 434.



MS (ESI, m/z): 649,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 437. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-1-metyl-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

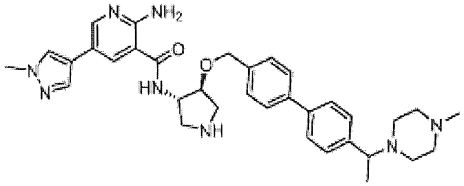
Từ hợp chất 436, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 435.



MS (ESI, m/z): 663,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 438. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

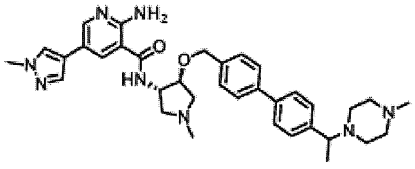
Bằng cách sử dụng axit (4-axetylphenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 434.



MS (ESI+) *m/z* 595,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 439. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-1-metyl-4-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)nicotinamit

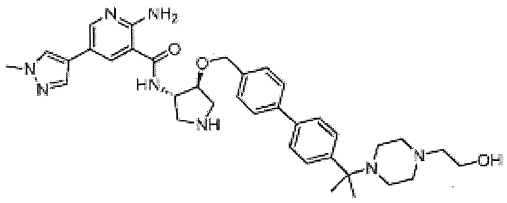
Từ hợp chất 438, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 435.



$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,65 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,90 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,08 - 3,17 (m, 2 H) 3,46 (br s, 4 H) 3,93 (s, 3 H) 4,16 (br d, *J*=6,65 Hz, 2 H) 4,49 (s, 1 H) 4,75 - 4,87 (m, 3 H) 7,51 (dd, *J*=8,22, 4,70 Hz, 4 H) 7,57 - 7,70 (m, 4 H) 7,88 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,26 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,68 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 609,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 440. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 434.

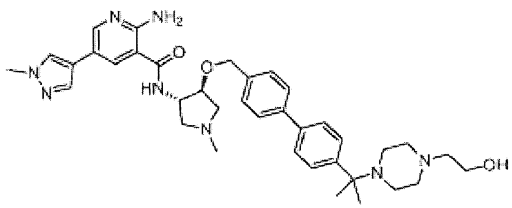


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,77 (s, 6 H) 3,50 - 3,68 (m, 6 H) 3,80 (s, 1 H) 3,83 - 3,89 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,42 (br d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 4,73 - 4,88 (m, 3 H) 7,52 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,67 - 7,84 (m, 3 H) 7,86 - 7,92 (m, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,26 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,70 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 639,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 441. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

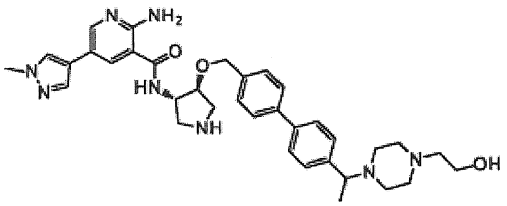
Từ hợp chất 440, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 435.



MS (ESI, m/z): 653,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 442. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

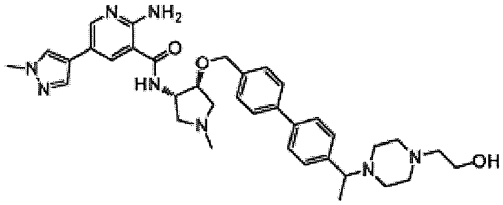
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 434.



MS (ESI, m/z): 625,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 443. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

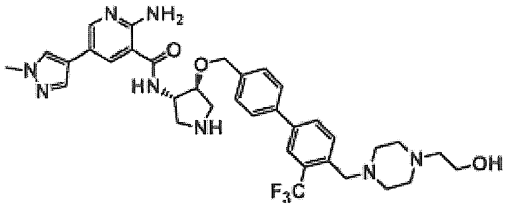
Từ hợp chất 442, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 435.



MS (ESI, m/z): 639,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 444. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

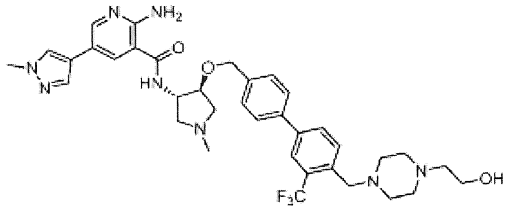
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 434.



MS (ESI, m/z): 679,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 445. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

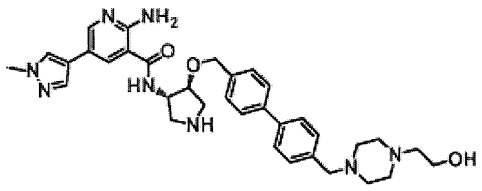
Bằng cách sử dụng 1-(4-bromo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 435.



MS (ESI, m/z): 693,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 446. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

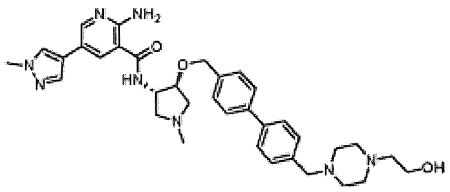
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 434.



MS (ESI, m/z): 611,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 447. 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyroliđin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

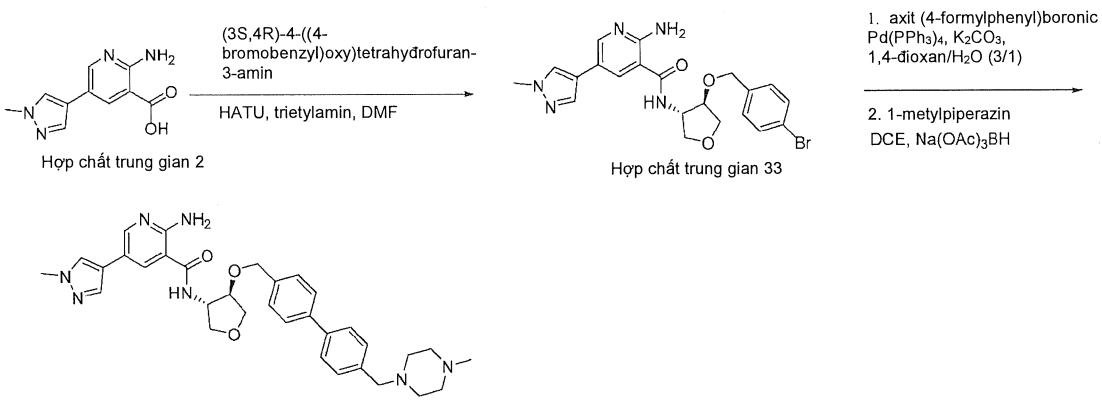
Từ hợp chất 446, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 435.



MS (ESI, m/z): 625,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 448. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 448:




Hợp chất trung gian 2

Hợp chất trung gian 33

Hợp chất trung gian 33.

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 2 và (3S,4R)-4-((4-bromobenzyl)oxy)tetrahyđrofuran-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với hợp chất trung gian 4.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 3,81 (td, *J*=10,27, 2,35 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,05 (dd, *J*=9,98, 5,28 Hz, 1 H) 4,11 (dd, *J*=9,39, 5,87 Hz, 1 H) 4,13 - 4,16 (m, 1 H) 4,55 (dd, *J*=3,81, 2,05 Hz, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 4,63 (d, *J*=12,33 Hz, 1 H) 4,74 (d, *J*=12,33 Hz, 1 H) 7,30 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,45 - 7,49 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,07 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 472,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 448. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit

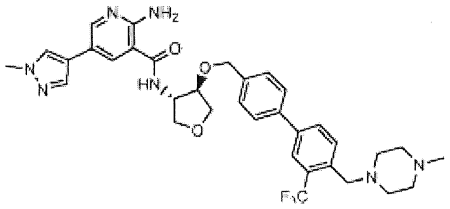
Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 33, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 172.

$^1$H NMR (600 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 2,87 (s, 3 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 3,92 (s, 3 H) 4,04 - 4,15 (m, 2 H) 4,19 - 4,25 (m, 1 H) 4,57 - 4,63 (m, 1 H) 4,71 (d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 4,82 (d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 7,40 - 7,51 (m, 4 H) 7,57 - 7,63 (m, 4 H) 7,88 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H);

MS (ESI, m/z): 582,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 449. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-formyl-3-(triflometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 448.

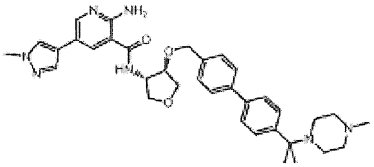


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 2,91 (s, 3 H) 3,80 - 3,91 (m, 3 H) 3,94 (s, 2 H) 4,12 (td, *J*=9,59, 5,48 Hz, 2 H) 4,23 (br s, 1 H) 4,62 (br s, 1 H) 4,74 (d, *J*=12,13 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,88 (d, *J*=13,30 Hz, 4 H) 8,03 (s, 1 H) 8,25 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 650,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 450. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4R)-4-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-formyl-3-(triflometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 448.

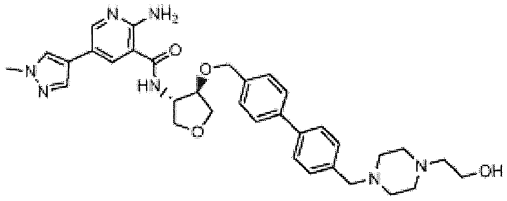


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,62 (s, 6 H) 2,89 (s, 3 H) 3,04 (br s, 2 H) 3,34 - 3,47 (m, 4 H) 3,82- 3,91 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,12 (td, *J*=10,56, 5,48 Hz, 2 H) 4,22 (br s, 1 H) 4,61 (br s, 1 H) 4,66 - 4,77 (m, 1 H) 4,81 - 4,88 (m, 1 H) 7,47 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,58 - 7,70 (m, 6 H) 7,89 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,24 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 610,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 451. 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

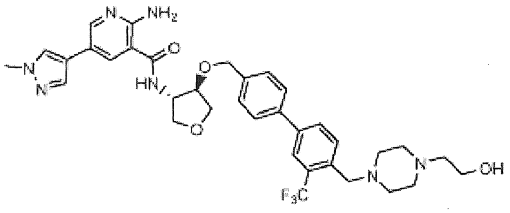
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 448.



MS (ESI, m/z): 612,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 452. 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-((4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 448.

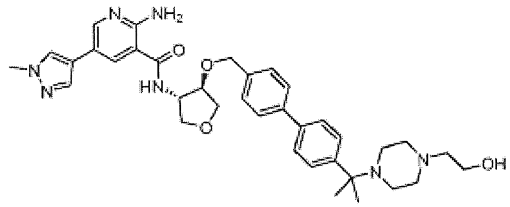


$^1$H NMR (400 MHz, CD3OD) δ phần triệu 2,62 (br s, 4 H) 3,25 - 3,29 (m, 2 H) 3,34 - 3,40 (m, 2 H) 3,82- 3,84 (m, 2 H) 3,85 - 3,91 (m, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 4,06 - 4,17 (m, 2 H) 4,23 (br s, 1 H) 4,62 (br s, 1 H) 4,74 (m, 1 H) 7,52 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,65 (m, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,86 (s, 2 H) 7,89 (s, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 8,25 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 680,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 453. 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit

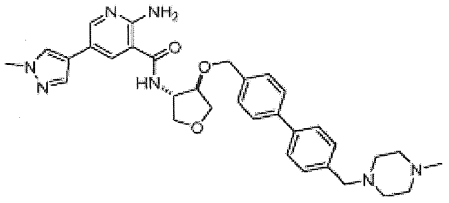
Bằng cách sử dụng pinacol este của axit (4-(2-(4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 448.



MS (ESI, m/z): 640,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 454. 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(trans-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng trans-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 448.

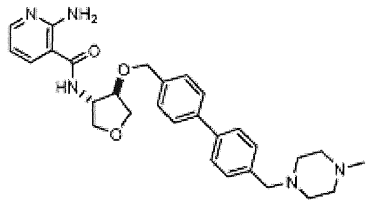


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 2,88(s, 3 H) 3,76 - 3,89 (m, 4 H) 4,09 (ddd, *J*=16,92, 9,88, 5,28 Hz, 2 H) 4,20 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,57 (br s, 1 H) 4,70 (br d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 6,98 (dd, *J*=7,43, 6,26 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J*=8,22 Hz, 4 H) 7,56 - 7,67 (m, 4 H) 7,99 - 8,06 (m, 1 H) 8,40 (dd, *J*=7,43, 1,56 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 582,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 455. 2-amino-N-(trans-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahyđrofuran-3-yl)nicotinamit

Bằng cách sử dụng axit 2-aminonicotinic và trans-4-((4-bromobenzyl)oxy)tetrahyđrofuran-3-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 448.

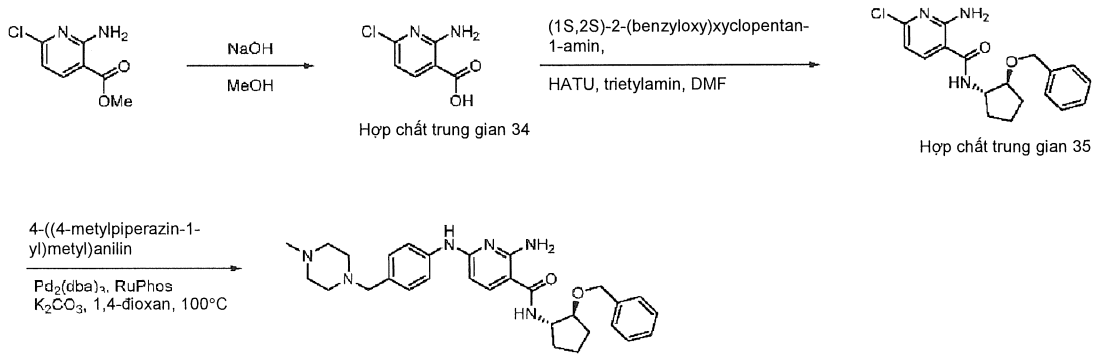


$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 2,88(s, 3 H) 3,76 - 3,89 (m, 4 H) 4,09 (ddd, *J*=16,92, 9,88, 5,28 Hz, 2 H) 4,20 (br d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 4,57 (br s, 1 H) 4,70 (br d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 6,98 (dd, *J*=7,43, 6,26 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J*=8,22 Hz, 4 H) 7,56 - 7,67 (m, 4 H) 7,99 - 8,06 (m, 1 H) 8,40 (dd, *J*=7,43, 1,56 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 502,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 456. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-((4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)amino)nicotinamit

Sơ đồ điều chế Hợp chất của Ví dụ 456:




Hợp chất trung gian 34

Hợp chất trung gian 35

Hợp chất trung gian 34.

Bổ sung NaOH 2N (1 ml, 2 mmol) vào huyền phù của metyl 2-amino-6-clonicotinat (100 mg, 0,54 mmol) trong 3 ml MeOH và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 65 °C trong thời gian 1 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, làm trung hòa (1 ml HCl 2N), và chất kết tủa thu được được lọc, được rửa bằng MeOH, và được làm khô để tạo ra 80 mg chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ phần triệu 6,61 (d, $J$=7,83 Hz, 1 H) 7,53 (br s, 2 H) 8,01 (d, $J$=8,22 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 173,2 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 35.

Bổ sung HATU (132 mg, 0,35 mmol) sau đó là (1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentan-1-amin (55 mg, 0,29 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 34 (50 mg, 0,29 mmol) và trietylamin (0,061 ml, 0,43 mmol) trong 2 ml DMF. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra 80 mg hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ phần triệu 1,39 - 1,52 (m, 1 H) 1,68 - 1,81 (m, 2 H) 1,83 - 1,89 (m, 1 H) 1,89 - 2,02 (m, 1 H) 2,27 (td, $J$=13,69, 7,83 Hz, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 1 H) 4,27 - 4,37 (m, 1 H) 4,58 - 4,67 (m, 2 H) 5,79 (br d, $J$=6,26 Hz, 1 H) 6,51 (br s, 2H) 6,56 (d, $J$=7,83 Hz, 1 H) 7,25 - 7,37 (m, 5 H) 7,39 (d, $J$=7,83 Hz, 1 H);

MS (ESI, m/z): 345,3 $[M+H]^+$

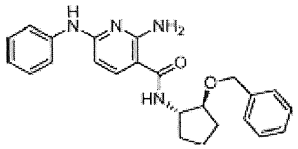
Ví dụ 456. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-((4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)amino)nicotinamit

Bổ sung 480 mg $K_2CO_3$ sau đó là $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0,3 mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 35 (186 mg, 1 mmol) và 4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)anilin (240mg, 1,2 mmol) trong 5 ml 1,4-đioxan. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra 170 mg chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ phần triệu 1,57 (br dd, *J*=13,30, 7,04 Hz, 1 H) 1,66 - 1,87 (m, 3 H) 1,97 (dt, *J*=13,01, 6,60 Hz, 1 H) 2,13 (br dd, *J*=13,11, 6,85 Hz, 1 H) 2,95 (s, 3 H) 3,44 - 3,62 (m, 4 H) 3,87 - 3,97 (m, 1 H) 4,17 (s, 2 H) 4,31 - 4,39 (m, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 6,25 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,21 - 7,35 (m, 4 H) 7,43 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,58 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 8,08 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H); MS (ESI, m/z): 515,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 457. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-(phenylamino)nicotinamit

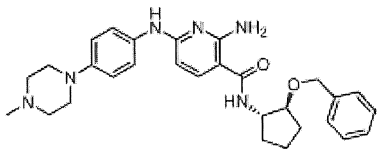
Bằng cách sử dụng anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 456.



MS (ESI, m/z): 403,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 458. 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)nicotinamit

Bằng cách sử dụng 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục như được mô tả đối với ví dụ 456.



MS (ESI, m/z): 501,3 $[M+H]^+$

Thử nghiệm hóa sinh

Đối với SAR (structure-activity relationship - mối quan hệ cấu trúc-hoạt tính) và sàng lọc hợp chất, thử nghiệm LanthaScreen™ TR-FRET (Time-Resolved fluorescence energy transfer - truyền năng lượng huỳnh quang Phân Giải Thời Gian) được sử dụng bằng cách dùng kháng thể được gắn nhãn Tecbi (Tb) đặc hiệu phospho-tyrosin với poly-GT (glutamat-tyrosin) được gắn nhãn fluoresxein làm chất nền. Khi kích thích ở 340 nm bằng UV, năng lượng từ thể cho Tb của kháng thể được truyền đến fluoresxein của chất nền poly GT được phosphoryl hóa, và fluoresxein phát ra ánh sáng ở 520 nm. Tỉ lệ giữa cường độ của sự phát xạ sơ cấp ở 495 nm và cường độ của sự phát xạ thứ cấp ở 520 nm được dùng để định lượng mức độ hoạt tính kinaza. Protein tái tổ hợp của các miền xúc tác c-MER và AXL ở người, chất nền poly-GT được gắn nhãn fluoresxein, kháng thể kháng-tyrosin được phosphoryl hóa được gắn nhãn Tb, chất đệm thử nghiệm kinaza, và dung dịch EDTA 0,5M được mua (Life technologies, Mỹ). Thử nghiệm TR-FRET được thực hiện trong đĩa 384 giếng thể tích nhỏ màu trắng (Corning, Mỹ). Để đo sự ức chế qua trung gian hợp chất của hoạt tính kinaza, kinaza tái tổ hợp được ủ trước với hợp chất thử nghiệm trong thời gian 20 phút trước khi bổ sung 200 nM chất nền poly-GT được gắn nhãn fluoresxein và 10 uM ATP, và sau đó phản ứng diễn ra trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 10 mM EDTA được bổ sung để kết thúc phản ứng enzym, và mức độ phosphoryl hóa của chất nền poly-GT được xác định sau 30 phút ủ với 2 nM kháng thể được gắn nhãn Tb. Cường độ huỳnh quang được đo bằng máy đọc đĩa Envision™ (PerkinElmer, Mỹ).

Trong thử nghiệm MER kinaza tế bào có sử dụng hệ thống tế bào BaF3

CD8-MerTK là protein dung hợp khảm gồm có miền ngoại bào và miền nội bào của CD8α ở người (các axit amin từ 1 đến 209) ở đầu tận cùng N của nó và miền kinaza và các phần nội bào của MerTK (các axit amin 521-994) ở đầu tận

cùng C của nó. Để thiết lập thử nghiệm kinaza trong tế bào đối với MerTK kinaza, tế bào Ba/F3 phụ thuộc IL-3 có nguồn gốc bạch huyết ở chuột được chuyển nhiễm bằng CD8-MerTK. Sau đó dòng Ba/F3-CDM thu được được xác nhận rằng sự tăng sinh tế bào Ba/F3-CDM phụ thuộc hoàn toàn vào hoạt tính của hoạt tính MerTK khi sinh trưởng trong điều kiện không có IL-3. Đối với thử nghiệm tế bào thông thường, tế bào Ba/F3-CDM được cấy ở mật độ 2.000 tế bào mỗi giếng trong đĩa nuôi cấy tế bào 384 giếng chứa môi trường nuôi cấy DMEM/FBS 10% và được ủ trong thời gian 24 giờ trước khi bổ sung hợp chất đã được pha loãng trước trong môi trường nuôi cấy. Sau khi xử lý hợp chất, tế bào được ủ thêm trong thời gian 48 giờ và sự tăng sinh được đo. Để phân biệt sự ức chế sinh trưởng Ba/F3 bởi sự ức chế đặc hiệu của MerTK kinaza sau khi xử lý hợp chất với sự ức chế sinh trưởng do sự gây độc tế bào không chủ định không đặc hiệu của hợp chất, chúng tôi thường thực hiện tập hợp đối chứng của tế bào Ba/F3 song song với tập hợp sinh trưởng trong môi trường sinh trưởng có bổ sung IL3. Trong sự có mặt của IL-3, sự tăng sinh của Ba/F3 không còn phụ thuộc vào hoạt tính MerTK. Sự tăng trưởng và tăng sinh tế bào được đo bằng hệ thống Celltiter-Glo™ (Promega, Mỹ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Giá trị nồng độ ức chế sinh trưởng nửa tối đa ($GI_{50}$) được tính bằng phần mềm Prism6.0 (GraphPad, Mỹ).

BẢNG 1. IC50 hóa sinh và giá trị GI50 ức chế sinh trưởng tế bào.

| Hợp chất Số | Sự ức chế Mer TK (IC50) | Sự ức chế sinh trưởng tế bào (GI50) |
|---|---|---|
| 1 | +++ | + |
| 2 | ++ | |
| 3 | ++ | |
| 4 | + | |
| 5 | + | |
| 6 | +++ | |
| 7 | +++ | |
| 8 | +++ | |
| 9 | +++ | |
| 10 | ++ | |
| 11 | +++ | |
| 12 | ++ | |
| 13 | +++ | |
| 14 | +++ | |
| 15 | + | + |
| 16 | +++ | |
| 17 | +++ | |
| 18 | +++ | |
| 19 | +++ | |
| 20 | +++ | |
| 21 | ++++ | + |
| 22 | +++ | |
| 23 | ++ | + |
| 24 | +++ | |
| 25 | +++ | |

| | | |
|---|---|---|
| 26 | ++ | |
| 27 | ++ | |
| 28 | ++ | |
| 29 | ++ | |
| 30 | + | |
| 31 | + | |
| 32 | + | |
| 33 | ++ | |
| 34 | ++ | |
| 35 | + | |
| 36 | + | |
| 37 | ++ | |
| 38 | ++ | |
| 39 | ++ | |
| 40 | ++ | |
| 41 | +++ | |
| 42 | + | |
| 43 | ++ | |
| 44 | ++ | + |
| 45 | ++ | |
| 46 | ++ | |
| 47 | ++ | |
| 48 | ++ | |
| 49 | ++ | |
| 50 | + | |
| 51 | + | |

| | | |
|---|---|---|
| 52 | ++ | |
| 53 | + | |
| 54 | ++ | |
| 55 | + | |
| 56 | + | |
| 57 | + | |
| 58 | + | |
| 59 | + | |
| 60 | ++ | |
| 61 | ++ | |
| 62 | + | |
| 63 | +++ | + |
| 64 | ++ | |
| 65 | +++ | ++ |
| 66 | + | |
| 67 | ++ | |
| 68 | +++ | + |
| 69 | + | |
| 70 | + | |
| 71 | + | |
| 72 | + | |
| 73 | + | |
| 74 | + | |
| 75 | + | |
| 76 | + | |
| 77 | ++ | |

| | | |
|---|---|---|
| 78 | +++ | + |
| 79 | + | |
| 80 | ++ | |
| 81 | +++ | + |
| 82 | ++ | |
| 83 | + | |
| 84 | ++ | |
| 85 | ++ | |
| 86 | ++++ | +++ |
| 87 | ++ | |
| 88 | ++ | |
| 89 | ++ | |
| 90 | + | |
| 91 | + | |
| 92 | + | |
| 93 | ++ | + |
| 94 | + | |
| 95 | + | |
| 96 | + | |
| 97 | + | |
| 98 | + | |
| 99 | + | |
| 100 | + | |
| 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 | ++++ | + |
| 181 | ++++ | ++++ |

| | | |
|---|---|---|
| 182 | ++++ | ++++ |
| 183 | ++++ | ++++ |
| 184 | ++++ | ++++ |
| 185 | ++++ | +++ |
| 186 | ++++ | ++++ |
| 187 | ++++ | ++++ |
| 188 | ++++ | ++++ |
| 189 | ++++ | +++ |
| 190 | ++++ | ++++ |
| 191 | ++++ | +++ |
| 192 | ++++ | ++++ |
| 193 | ++++ | ++++ |
| 194 | ++++ | ++++ |
| 195 | ++++ | ++++ |
| 196 | ++++ | +++ |
| 197 | ++++ | ++++ |
| 198 | ++++ | ++++ |
| 199 | ++++ | ++++ |
| 200 | ++++ | +++ |
| 201 | +++ | +++ |
| 202 | ++++ | +++ |
| 203 | ++++ | +++ |
| 204 | ++++ | |
| 205 | ++++ | ++++ |
| 206 | ++++ | +++ |
| 207 | ++++ | |

| | | |
|---|---|---|
| 208 | ++++ | ++++ |
| 209 | ++++ | ++++ |
| 210 | ++++ | ++++ |
| 211 | ++++ | ++++ |
| 212 | ++++ | + |
| 213 | ++++ | +++ |
| 214 | ++++ | ++++ |
| 215 | ++++ | ++++ |
| 216 | ++++ | ++++ |
| 217 | ++++ | ++++ |
| 218 | ++++ | ++++ |
| 219 | ++++ | ++++ |
| 220 | ++++ | ++++ |
| 221 | ++++ | ++++ |
| 222 | ++++ | ++++ |
| 223 | ++++ | +++ |
| 224 | ++++ | +++ |
| 225 | ++++ | +++ |
| 226 | ++++ | ++++ |
| 227 | ++++ | ++++ |
| 228 | ++++ | +++ |
| 229 | ++++ | ++++ |
| 230 | ++++ | ++++ |
| 231 | ++++ | |
| 232 | ++++ | ++ |
| 233 | ++++ | +++ |

| | | |
|---|---|---|
| 234 | ++ | |
| 235 | ++++ | ++ |
| 236 | ++++ | ++++ |
| 237 | ++++ | ++++ |
| 238 | ++++ | ++++ |
| 239 | ++++ | ++++ |
| 240 | ++++ | ++++ |
| 241 | ++++ | ++ |
| 242 | ++++ | ++++ |
| 243 | ++ | + |
| 244 | + | |
| 245 | ++++ | ++ |
| 246 | ++++ | +++ |
| 247 | ++++ | +++ |
| 248 | +++ | + |
| 249 | ++++ | + |
| 250 | ++++ | +++ |
| 251 | ++++ | + |
| 252 | +++ | + |
| 253 | +++ | + |
| 254 | +++ | + |
| 255 | +++ | ++ |
| 256 | +++ | |
| 257 | +++ | + |
| 258 | +++ | |
| 259 | ++ | |

| | | |
|---|---|---|
| 260 | +++ | |
| 261 | ++ | |
| 262 | + | |
| 263 | + | |
| 264 | + | |
| 265 | ++ | |
| 266 | ++ | |
| 267 | + | |
| 268 | ++ | |
| 269 | ++ | |
| 270 | +++ | |
| 271 | +++ | |
| 272 | +++ | |
| 273 | +++ | + |
| 274 | +++ | |
| 275 | +++ | ++ |
| 276 | +++ | |
| 277 | +++ | |
| 278 | +++ | |
| 279 | +++ | |
| 280 | +++ | |
| 281 | +++ | |
| 282 | +++ | |
| 283 | +++ | |
| 284 | +++ | |
| 285 | +++ | |

| | | |
|---|---|---|
| 286 | +++ | |
| 287 | ++ | + |
| 288 | ++ | |
| 289 | +++ | |
| 290 | +++ | |
| 291 | +++ | |
| 292 | +++ | |
| 293 | +++ | + |
| 294 | ++ | |
| 295 | ++ | |
| 296 | ++ | |
| 297 | +++ | + |
| 298 | ++ | |
| 299 | +++ | |
| 300 | +++ | |
| 301 | +++ | |
| 302 | +++ | + |
| 303 | +++ | |
| 304 | +++ | |
| 305 | ++ | |
| 306 | +++ | |
| 307 | +++ | |
| 308 | ++ | |
| 309 | ++ | |
| 310 | ++ | |
| 311 | +++ | |

| | | |
|---|---|---|
| 312 | +++ | |
| 313 | +++ | + |
| 314 | +++ | |
| 315 | +++ | |
| 316 | +++ | |
| 317 | ++ | |
| 318 | ++++ | ++ |
| 319 | +++ | |
| 320 | +++ | |
| 321 | +++ | + |
| 322 | +++ | |
| 323 | +++ | |
| 324 | +++ | |
| 325 | ++++ | + |
| 326 | +++ | |
| 327 | ++++ | + |
| 328 | ++++ | ++ |
| 329 | ++++ | |
| 330 | ++++ | |
| 331 | +++ | + |
| 332 | +++ | |
| 333 | +++ | + |
| 334 | ++ | |
| 335 | ++ | |
| 336 | ++ | |
| 337 | ++++ | ++ |

| | | |
|---|---|---|
| 338 | +++ | + |
| 339 | +++ | |
| 340 | +++ | + |
| 341 | +++ | |
| 342 | ++++ | |
| 343 | +++ | |
| 344 | +++ | |
| 345 | +++ | |
| 346 | +++ | + |
| 347 | ++++ | + |
| 348 | ++++ | + |
| 349 | +++ | + |
| 350 | +++ | |
| 351 | +++ | |
| 352 | +++ | + |
| 353 | +++ | |
| 354 | ++ | |
| 355 | +++ | + |
| 356 | +++ | + |
| 357 | +++ | + |
| 358 | +++ | + |
| 359 | +++ | + |
| 360 | ++++ | + |
| 361 | +++ | + |
| 362 | + | |
| 363 | ++++ | +++ |

| | | |
|---|---|---|
| 364 | ++++ | ++++ |
| 365 | +++ | + |
| 366 | ++++ | ++++ |
| 367 | ++++ | ++++ |
| 368 | ++++ | ++++ |
| 369 | ++++ | ++++ |
| 370 | ++++ | ++++ |
| 371 | ++++ | ++++ |
| 372 | ++++ | ++++ |
| 373 | ++++ | +++ |
| 374 | ++++ | +++ |
| 375 | ++++ | ++++ |
| 376 | ++++ | ++++ |
| 377 | ++++ | ++++ |
| 378 | ++++ | ++++ |
| 379 | ++++ | ++++ |
| 380 | ++++ | ++++ |
| 381 | ++++ | ++++ |
| 382 | ++++ | |
| 383 | ++++ | ++++ |
| 384 | ++++ | ++++ |
| 385 | ++++ | +++ |
| 386 | ++++ | ++++ |
| 387 | ++++ | ++++ |
| 388 | ++++ | +++ |
| 389 | ++++ | +++ |

| | | |
|---|---|---|
| **390** | ++++ | +++ |
| **391** | ++++ | + |
| **392** | +++ | + |
| **393** | ++ | + |
| **394** | ++++ | ++ |
| **395** | ++++ | ++ |
| **396** | ++++ | + |
| **397** | +++ | + |
| **398** | +++ | ++ |
| **399** | ++++ | ++ |
| **400** | ++++ | ++ |
| **401** | ++++ | + |
| **402** | ++ | + |
| **403** | ++ | ++ |
| **404** | ++ | + |
| **405** | ++++ | +++ |
| **406** | +++ | + |
| **407** | +++ | ++ |
| **408** | +++ | + |
| **409** | +++ | + |
| **410** | +++ | + |
| **411** | ++++ | +++ |
| **412** | ++++ | + |
| **413** | ++++ | ++ |
| **414** | +++ | + |
| **415** | ++++ | + |

| | | |
|---|---|---|
| 416 | ++++ | +++ |
| 417 | +++ | ++ |
| 418 | +++ | ++ |
| 419 | ++++ | + |
| 420 | +++ | + |
| 421 | +++ | + |
| 422 | +++ | + |
| 423 | +++ | ++ |
| 424 | +++ | + |
| 425 | +++ | ++ |
| 426 | ++++ | ++ |
| 427 | +++ | + |
| 428 | +++ | + |
| 429 | ++ | + |
| 430 | +++ | + |
| 431 | +++ | + |
| 432 | +++ | |
| 433 | ++++ | +++ |
| 434 | ++++ | ++ |
| 435 | ++++ | +++ |
| 436 | ++++ | ++ |
| 437 | ++++ | ++++ |
| 438 | ++++ | ++ |
| 439 | ++++ | +++ |
| 440 | ++++ | + |
| 441 | ++++ | +++ |

| | | |
|---|---|---|
| **442** | ++++ | + |
| **443** | ++++ | ++++ |
| **444** | ++++ | + |
| **445** | ++++ | ++++ |
| **446** | ++++ | + |
| **447** | ++++ | ++++ |
| **448** | ++++ | ++++ |
| **449** | ++++ | ++++ |
| **450** | ++++ | ++++ |
| **451** | ++++ | ++++ |
| **452** | ++++ | ++++ |
| **453** | ++++ | +++ |
| **454** | ++++ | |
| **455** | +++ | |
| **456** | + | |
| **457** | + | |
| **458** | + | |

++++: IC50<10, +++: 10≤IC50<100, ++: 100≤IC50<1000, +: IC50≥1000 nM

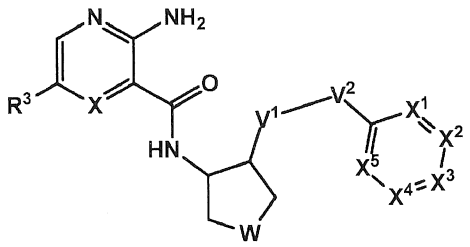
++++: GI50<100, +++: 100≤GI50<500, ++: 500≤GI50<1000, +: GI50≥1000 nM

Như có thể thấy trong Bảng 1 ở trên, hợp chất dị vòng theo sáng chế thể hiện hoạt tính của Mer, hợp chất này hữu dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

**1.** Hợp chất dị vòng có Công thức Ib sau, chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân đối ảnh của nó, hoặc muối dược dụng của nó:

Công thức Ib



trong đó:

X là CH, hoặc N;

W là $CH_2$, $NR^{11}$, hoặc O;

mỗi gốc $V^1$ và $V^2$ độc lập là $CR^{13}R^{13'}$, $NR^{13}$, hoặc O;

ít nhất một trong số các gốc $V_1$ và $V_2$ là $CR^{13}R^{13'}$;

$X^1$ đến $X^5$ là giống hoặc khác nhau, và mỗi gốc độc lập là $CR^{14}$ hoặc N;

ít nhất một trong số các gốc $X^1$ đến $X^5$ là $CR^{14}$;

$R^3$ là H, halogen, CN, $C_{1-3}$ alkyl, xycloalkenyl, $C_{2-6}$ alkenyl, aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, hoặc $C_{1-2}$ alkylheteroxyclyl mà aryl, biaryl, heteroaryl, heterobiaryl, heteroxyclyl, $C_{1-2}$ alkylaryl, $C_{1-2}$ alkylheteroaryl, hoặc $C_{1-2}$ alkylheteroxyclyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^9$;

$R^8$ là H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-4}$ floalkyl, $C_{1-4}$ hydroxyalkyl, $C_{1-3}$ alkylaryl, hoặc $C(=O)R^{10}$ mà $C_{1-6}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^9$;

$R^9$ là halogen, hydroxyl, -CN, -$NO_2$, -COOH, -(C=O)H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hydroxyalkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, -$NR^{15}R^{16}$, -L-$NR^{15}R^{16}$, -L-$COOR^{17}$, -L-alkyl, -L-$C_{3-10}$ xycloalkyl, -L-heteroxyclyl, -L-heteroaryl, hoặc -L-aryl mà $C_{1-6}$ alkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hydroxyalkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, -L-alkyl, -L-$C_{3-10}$ xycloalkyl, -L-heteroxyclyl, -L-heteroaryl, hoặc -L-aryl có thể được thế bằng halogen, hydroxyl, -CN, -$NR^{15}R^{16}$, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{1-4}$ hydroxyalkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, aryl, heteroxyclyl, -L-heteroxyclyl, hoặc -$(CH_2)_1$-C(=O)-$NR^{15}R^{16}$;

$R^{10}$ là $C_{1-3}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl;

$R^{11}$ là H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-4}$ floalkyl, $C_{1-4}$ hydroxyalkyl, $C_{1-3}$ alkylaryl hoặc C(=O)$R^{10}$ mà $C_{1-6}$ alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^9$;

mỗi gốc $R^{13}$ và $R^{13'}$ độc lập là H, $C_{1-3}$ alkyl, $C_{2-3}$ hydroxyalkyl;

mỗi gốc $R^{14}$ độc lập được chọn từ H, halogen, hydroxyl, -CN, -$NO_2$, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{2-6}$ alkenyl, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, -$NR^{15}R^{16}$, - L-alkyl, -L-heteroxyclyl, -L-heteroaryl, hoặc -L-aryl mà $C_{1-6}$ alkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^9$; các nhóm liền kề trong số nhiều gốc $R^{14}$ có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng mạch vòng hoặc vòng dị vòng có 3-7 cạnh chứa 1 hoặc 2 trong số $NR^{11}$ O hoặc S, và vòng mạch vòng hoặc dị vòng này có thể được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 halogen, $C_{1-4}$ alkyl hoặc $C_{1-4}$ alkoxy;

mỗi gốc $R^{15}$ và $R^{16}$ độc lập là H, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc $SO_2R^{17}$;

$R^{17}$ là H, $C_{1-3}$alkyl hoặc $C_{1-3}$ alkylaryl;

L là $C_{1-3}$ alkyl, $C_{1-3}$ alkylO, $C_{2-6}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, -$(CH_2)_1$-C(=O)-$(CH_2)_m$-, C(=O)O, -$(CH_2)_1$-C(=O)NH-$(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_1$-NHC(=O)-$(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_1$-NH-$(CH_2)_m$-, $NR^8$, -NH-C(=O)-$CR^{15}R^{16}$-NH-C(=O)-, NHC(=O), O, O(C=O) S, S, S(=O), hoặc $SO_2$; và

mỗi 1 và m độc lập là số nguyên bằng từ 0 đến 2.

**2.** Hợp chất dị vòng, chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân đối ảnh của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất dị vòng có công thức Ib là bất kỳ một trong số các hợp chất sau:

| | |
|---|---|
| Ví dụ 1 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 2 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 3 | 2-amino-N-(trans-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 4 | 2-amino-N-((1R,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 5 | 2-amino-N-(cis-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 6 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((2-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 7 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 8 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 9 | 2-amino-N-(trans-2-((4-etylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 10 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-isopropylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 11 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 12 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 13 | 2-amino-N-(trans-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 14 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 15 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,6-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 16 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,5-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 17 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,5-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 18 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 19 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-etyl-3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 20 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dietylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 21 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 22 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-propylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 23 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-xyclopentylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 24 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-isopropylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 25 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-(prop-1-en-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 26 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-xyclopropylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 27 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-xyclobutylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 28 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-ethynylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 29 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 30 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-nitrobenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 31 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-cyanobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 32 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-hydroxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 33 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metyloxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 34 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-metoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 35 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 36 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 37 | 2-amino-N-(trans-2-((3,5-dimetoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 38 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2,3-dimetoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 39 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-phenoxybenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 40 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 41 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(metylthio)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 42 | metyl 3-((((1S,2S)-2-(2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamito)xyclopentyl)oxy)metyl)benzoate |
| Ví dụ 43 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-clobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 44 | 2-amino-N-(trans-2-((3-clobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 45 | 2-amino-N-(trans-2-((4-clobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 46 | 2-amino-N-(trans-2-((3,4-diclobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 47 | 2-amino-N-(trans-2-((2-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 48 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 49 | 2-amino-N-(trans-2-((4-bromo-2-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 50 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(trans-2-((2,4,5-triflobenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 51 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-bromobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 52 | 2-amino-N-(trans-2-((3-bromo-4-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 53 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-((3-bromo-4-flobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 54 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(1-(4-bromophenyl)etoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 57 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperidin-4-carboxamito)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 61 | N-((1S,2S)-2-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 62 | N-((1S,2S)-2-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 63 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(naphthalen-2-ylmetoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 64 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(quinolin-8-ylmetoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 65 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 66 | N-(trans-2-([1,1'-biphenyl]-2-ylmetoxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 67 | N-((1S,2S)-2-([1,1'-biphenyl]-3-ylmetoxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 68 | N-((1S,2S)-2-([1,1'-biphenyl]-4-ylmetoxy)xyclopentyl)-2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 76 | 2-amino-N-(trans-2-(benzyl(metyl)amino)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 77 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(phenoxymetyl)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 78 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylphenoxy)metyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 80 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(((2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy)metyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 81 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4,5-trimetylphenoxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 82 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-(dimetylamino)phenoxy)metyl)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 83 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3-(piperidin-1-carbonyl)phenoxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 84 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-phenoxyphenoxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 86 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-(((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy)metyl)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 88 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2R)-2-phenetylxyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 89 | 2-amino-N-(trans-4-(benzyloxy)tetrahydrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 93 | 2-amino-N-(4-(benzyloxy)-1-metylpyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 94 | 2-amino-N-(trans-4-(benzyloxy)-1-isopropylpyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 129 | 3-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazine-2-carboxamit |
| Ví dụ 130 | 3-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazine-2-carboxamit |
| Ví dụ 132 | 3-amino-N-(trans-4-(benzyloxy)tetrahydrofuran-3-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazine-2-carboxamit |
| Ví dụ 133 | 3-amino-N-(cis-4-(benzyloxy)tetrahydrofuran-3-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazine-2-carboxamit |
| Ví dụ 134 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 135 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 136 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(metylamino)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 137 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(dimetylamino)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 138 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((dimetylamino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 139 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 140 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 141 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hydroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 142 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(hydroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 143 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(ammometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 144 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(aminometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 145 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-aminoetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 146 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(4-metylpiperazin-1-yl)-[ 1,1'-biphenyl] -4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 147 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 148 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 149 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-(piperazin-1-yl)-[ 1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 150 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-(4-metylpiperazin-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 151 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 152 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morpholine-4-carbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 153 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-etyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 154 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(cyanometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 155 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-carbamoyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 156 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 157 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flo-4'-((cis-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 158 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 159 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2-clo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 160 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-flo-4'-((cis-4-(2-hydroxyetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 161 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 162 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(1-(1-metylpiperidin-4- |

| | |
|---|---|
| 163 | yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 164 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2R)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 165 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1R,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 166 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclohexyl)nicotinamit |
| Ví dụ 167 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 168 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 169 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 170 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-amino-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 171 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-(hydroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 172 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 174 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 175 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3,3-diflopiperidin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 176 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 177 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(piperazin-1-ylmetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-phenylpiperazin-1- |

| | |
|---|---|
| 178 | yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 179 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 180 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 181 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 182 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 183 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 184 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-xyclopropylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 185 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 186 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 187 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(((R)-2,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 188 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-etyl-4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 189 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 190 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((cis-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((trans-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'- |

| | |
|---|---|
| 191 | biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 192 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(((2R,5S)-2,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 193 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 194 | 3-amino-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)pyrazine-2-carboxamit |
| Ví dụ 195 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-flo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 196 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-diflo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 197 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl] -4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 198 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3'-metyl-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl] -4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 199 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-hydroxy-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 200 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-nitro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 201 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3'-metoxy-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 202 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-clo-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 203 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(6-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(5-((4-metylpiperazin-1- |

| | |
|---|---|
| 204 | yl)metyl)pyridin-2-yl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 205 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 206 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((2'-clo-4'-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 207 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 208 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 209 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl] -4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 210 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 211 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-((3S,5R)-4-(2-hydroxyetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 212 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3',5'-diflo-4'-(1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 213 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 214 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl] -4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 215 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 216 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl] -4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 217 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl] -4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 218 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 219 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 220 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 221 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 222 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 223 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 224 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 225 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 226 | 6-ammo-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((S)-1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 227 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((R)-1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 228 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 229 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin] -5-carboxamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 230 | 6-amino-5'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)- [3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 231 | 2-amino-5-clo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl] -4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 232 | 2-amino-5-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 233 | 2-amino-5-cyano-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl] -4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 235 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 236 | 6-amino-5'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 237 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 238 | 6-amino-2'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-(1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 239 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)-[ 1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 240 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 242 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-(2-amino-2-oxoetyl)piperidin-4-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 243 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 244 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-(3-(dimetylamino)propyl)benzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 245 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(2-(dimetylamino)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 246 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-(3-(dimetylamino)propoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 247 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((1-metylpiperidin-4-yl)oxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 253 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 254 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 255 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 256 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-etylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 257 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 258 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-(pyrolidin-3-ylmetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 259 | 2-amino-N-((1R,2R)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 260 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-diclobenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 261 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 262 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 263 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-((3-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 264 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-cyanophenyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 265 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-cyanophenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 266 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-(cyanometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 267 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(4-phenoxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 268 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-5-(3-((1-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 269 | 6-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6'-(hydroxymetyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 270 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 271 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 272 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 273 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 274 | 2-amino-5-(3-flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 275 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 276 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 277 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 278 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)phenyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 279 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)acetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 280 | 2-amino-5-(3-flo-4-((4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 281 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 282 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 283 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 284 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 285 | 2-amino-5-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 286 | 2-amino-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 287 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-metylthiazol-5-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 288 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-(3-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-4-metylthiazol-5-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 289 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 290 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 291 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(morpholinometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 292 | 2-amino-5-(4-((dimetylamino)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 293 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 294 | 6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-2'-metoxy-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 295 | 2-amino-5-(4-(dimetylamino)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 296 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-hydroxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 297 | 2-amino-5-(3-aminophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 298 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(metylsulfonamito)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 299 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(hydroxymetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 300 | 2-amino-5-(3-(aminometyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 301 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(3-hydroxypropyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 302 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-((((1r,4S)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 303 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(((1-metylpiperidin-4-yl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 304 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-((((S)-piperidin-3-yl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 305 | Axit 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)-5-hydroxybenzoic |
| Ví dụ 306 | Axit 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)-2-metylbenzoic |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 307 | 2-amino-5-(4-aminophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 308 | Axit 3-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)benzoic |
| Ví dụ 309 | Axit 3-amino-5-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)benzoic |
| Ví dụ 310 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-metyl-5-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 311 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 312 | 2-amino-5-(3-amino-5-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 313 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hydroxymetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 314 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-formylphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 315 | Axit 4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)benzoic |
| Ví dụ 316 | Axit 3-(4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)phenyl)propanoic |
| Ví dụ 317 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(2-hydroxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 318 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((1-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 319 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(dimetylcarbamoyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 320 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(((1-metylpiperidin-4-yl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 321 | 6-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-6'-(hydroxymetyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 322 | Axit 2-amino-4-(6-amino-5-(((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)benzoic |
| Ví dụ 323 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hydroxymetyl)-3-metoxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 324 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-flo-4-(hydroxymetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 325 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-flo-4-((4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 326 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(1-hydroxyetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 327 | 2-amino-5-(4-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 328 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 329 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)amino)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 330 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-metyl-4-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 331 | 2-amino-5-(3-amino-4-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 332 | 2-amino-5-(3-amino-4-((4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 333 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hydroxymetyl)-3-metylphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 334 | 2-amino-5-(3-clophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 335 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(m-tolyl)nicotinamit |
| Ví dụ 336 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3,5-dimetylphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 337 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-morpholinopyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 338 | 2-amino-5-(4-((4-aminopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 339 | 2-amino-5-(4-((3-aminopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 340 | 2-amino-5-(4-((3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 341 | 2-amino-5-(4-((3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 342 | 2-amino-5-(4-((3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 343 | 2-amino-5-(3-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 344 | 2-amino-5-(3-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)-4-metoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 345 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 346 | 2-amino-5-(4-(((R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 347 | 2-amino-5-(4-(((S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 348 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 349 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(((S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 350 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 351 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-hydroxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 352 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 353 | 2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 354 | amino-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-(pyrolidin-1-yl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 355 | 2-amino-5-(5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((1S,2S)-2-((3,4-dimetylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 356 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(hydroxymetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 357 | 2-amino-5-(4-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 358 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 359 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(piperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 360 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)xyclopentyl)-5-(4-(2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 361 | 3-amino-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xyclopentyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazine-2-carboxamit |
| Ví dụ 363 | 2-amino-5-(4-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 364 | 2-amino-5-(3,4-diflophenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 365 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-(triflometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 366 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 367 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 368 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 369 | 2-amino-5-(4-(hydroxymetyl)phenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 370 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(m-tolyl)nicotinamit |
| Ví dụ 371 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-phenylnicotinamit |
| Ví dụ 372 | 2-amino-5-(4-hydroxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 373 | 2-amino-5-(4-clo-3-flophenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 374 | 2-amino-5-metyl-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 375 | 6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 376 | 2-amino-5-(4-metoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ | 6-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4- |

| | |
|---|---|
| 377 | yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,4'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 378 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 379 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-(morpholinometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 380 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 381 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-morpholinophenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 382 | 2-amino-5-(xyclohex-1-en-1-yl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 383 | 2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)nicotinamit |
| Ví dụ 384 | 6-amino-2',6'-diflo-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,4'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 385 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(4-metylthiophen-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 386 | 6-amino-6'-flo-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 387 | 2-amino-N-((1S,2S)-2-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-5-(1-(1,1,2,2-tetrafloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 388 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 389 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-(hydroxymetyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 390 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 391 | 2-amino-5-(4-carbamoylphenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 392 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(m-tolyl)nicotinamit |
| Ví dụ 393 | Axit 4-(6-amino-5-(((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)carbamoyl)pyridin-3-yl)benzoic |
| Ví dụ 394 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-phenylnicotinamit |
| Ví dụ 395 | 6-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-[3,4'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 396 | 6-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-[3,3'-bipyridin]-5-carboxamit |
| Ví dụ 397 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-vinylnicotinamit |
| Ví dụ 398 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-flophenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 399 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-formylphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 400 | 2-amino-5-(4-cyanophenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 401 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-(metylsulfonamito)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 402 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-phenoxyphenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 403 | 5-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 404 | 2-amino-5-(4-(benzyloxy)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 405 | 2-amino-5-(4-(dimetylamino)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 406 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(quinolin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 407 | 2-amino-5-(benzofuran-2-yl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 408 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(naphthalen-1-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 409 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-(triflometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 410 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(2,4,5-triflophenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 411 | 2-amino-5-(4-(cyanometyl)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 412 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 413 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 414 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-(benzyloxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 415 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 416 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 417 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-flobenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 418 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4-clo-3-etylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |

| | |
|---|---|
| Ví dụ 419 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-((1-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 420 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-((4-metylxyclohexyl)carbamoyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 421 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-(4-metylpiperidin-1-carbonyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 422 | 2-amino-5-(4-(dimetylcarbamoyl)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 423 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 424 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(4-(morpholinometyl)phenyl)nicotinamit |
| Ví dụ 425 | 2-amino-5-(4-((3,3-diflopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 426 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-metylpyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 427 | 2-amino-N-((3S,4S)-1-benzyl-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 428 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-(3-phenylpropyl)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 429 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-phenetylpyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 430 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-isobutylpyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 431 | 2-amino-N-((3S,4S)-1-butyl-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 432 | 2-amino-N-((3S,4S)-1-etyl-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |

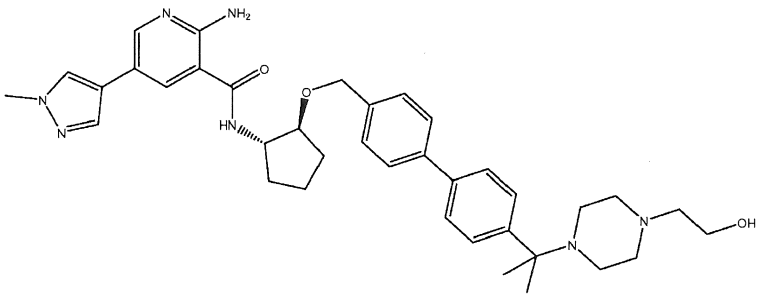
| | |
|---|---|
| Ví dụ 433 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((3-etyl-4-metylbenzyl)oxy)-1-metylpyrolidin-3-yl)-5-(1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 434 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[ 1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 435 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-1-metyl-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[ 1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 436 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 437 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-1-metyl-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 438 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 439 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4S)-1-metyl-4-((4'-(1-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyrolidin-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 440 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 441 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 442 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 443 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-(1-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3'- |

| | |
|---|---|
| 444 | (triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 445 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 446 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)pyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 447 | 2-amino-N-((3S,4S)-4-((4'-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)-1-metylpyrolidin-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 448 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahydrofuran-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 449 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahydrofuran-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 450 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((3S,4R)-4-((4'-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahydrofuran-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 451 | 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahydrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 452 | 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahydrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 453 | 2-amino-N-((3S,4R)-4-((4'-(2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahydrofuran-3-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinamit |
| Ví dụ 454 | 2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(trans-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metoxy)tetrahydrofuran-3-yl)nicotinamit |
| Ví dụ | 2-amino-N-(trans-4-((4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4- |

| | |
|---|---|
| 455 | yl)metoxy)tetrahydrofuran-3-yl)nicotinamit |

**3.** Dược phẩm chứa hợp chất dị vòng, chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân đối ảnh của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2 cùng với chất mang dược dụng.

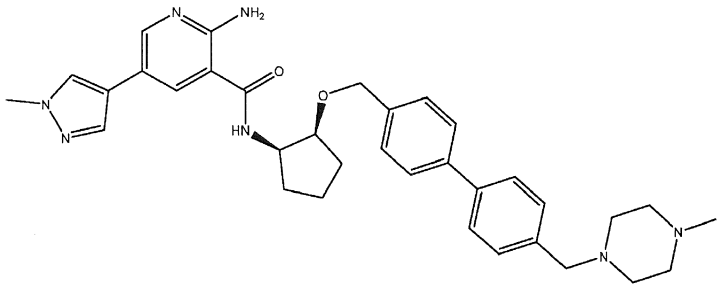
**4.** Hợp chất dị vòng theo điểm 1 có công thức:



hoặc chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân đối ảnh của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

**5.** Dược phẩm chứa hợp chất dị vòng, chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân đối ảnh của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 4 cùng với chất mang dược dụng.

**6.** Hợp chất dị vòng theo điểm 1 có công thức:



hoặc chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân đối ảnh của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

**7.** Dược phẩm chứa hợp chất dị vòng, chất đồng phân lập thể của nó, chất đồng phân đối ảnh của nó, hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 6 cùng với chất mang dược dụng.

---