



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 403/14; A61K 31/506; A61K 31/404; A61K 31/495 (13) B



1-0039263

(21) 1-2019-04033 (22) 26/01/2018
(86) PCT/KR2018/001193 26/01/2018 (87) WO 2018/139903 02/08/2018
(30) 10-2017-0012766 26/01/2017 KR
(45) 25/03/2024 432 (43) 25/12/2019 381A
(73) HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)
214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18536, Republic of Korea
(72) HAM, Young Jin (KR); KANG, Seok Jong (KR); CHOI, Jae Yul (KR); KIM, Seo Hee (KR); KIM, Tae Woo (KR); BAE, In Hwan (KR); AHN, Young Gil (KR); SUH, Kwee Hyun (KR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin có công thức hóa học 1, và phương pháp điều chế hợp chất này.

Lĩnh Vực Kỹ Thuật Được Đề Cập

[0001] Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin mới, phương pháp điều chế chúng, và việc sử dụng trong dược phẩm của hợp chất pyrimidin mới này.

Tình Trạng Kỹ Thuật Của Sáng Chế

[0002] Kinaza làm trung gian cho phản ứng trong đó nhóm photphat từ phân tử có năng lượng cao, cụ thể là, ATP, được chuyển sang cơ chất. Kinaza làm ổn định liên kết phosphoric anhydrit, và định vị cơ chất và nhóm photphat ở vị trí cụ thể để làm tăng tốc độ phản ứng. Trong hầu hết các trường hợp, tình trạng chuyển tiếp bắt nguồn từ sự tương tác với nhóm photphat có điện tích âm được làm ổn định về mặt tĩnh điện thông qua các axit amin xung quanh có điện tích dương, và một số kinaza có thể được phối trí với nhóm photphat thông qua đồng yếu tố kim loại.

[0003] Kinaza có thể được phân loại dưới dạng, ví dụ như, protein kinaza, lipid kinaza, và carbohydrat kinaza, theo cơ chất và đặc điểm. Protein, lipid, hoặc carbohydrat có thể thay đổi ở hoạt tính, khả năng phản ứng, khả năng để liên kết với phân tử khác, v.v., của chúng tùy thuộc vào tình trạng phosphoryl hóa. Kinaza ảnh hưởng đến sự truyền tín hiệu nội bào và điều hòa các cơ chế sinh học phức tạp bên trong tế bào. Do sự phosphoryl hóa, một số phân tử có thể tăng cường hoặc làm giảm hoạt tính, và khả năng của chúng để tương tác với phân tử khác có thể được điều khiển. Vì nhiều kinaza đáp ứng với điều kiện hoặc tín hiệu môi trường, tế bào có thể điều khiển phân tử nội bào thông qua kinaza, tùy thuộc vào tình huống. Như vậy, kinaza đóng vai trò thiết yếu trong sự phát triển tế bào, sự biệt hóa, sự tăng sinh, sự sống, sự trao đổi chất, sự truyền tín hiệu, sự vận chuyển tế bào, sự tiết, và nhiều con đường phản ứng tế bào khác.

[0004] Kinaza đã được phát hiện ở nhiều loài bao gồm vi khuẩn, nấm, côn trùng, và động vật có vú, và 500 hoặc hơn 500 kinaza đã được phát hiện ở người cho đến nay.

[0005] Protein kinaza có thể làm tăng hoặc làm giảm hoạt tính của protein, trở thành chỉ

thị đối với sự làm ổn định hoặc sự thoái hóa, đặt protein trong khoang tế bào cụ thể, hoặc làm khởi đầu hoặc làm nhiễu loạn sự tương tác của protein với protein khác. Protein kinaza được biết là đóng góp vào phần lớn kinaza và được coi là đích nghiên cứu quan trọng. Protein kinaza điều hòa, cùng với phosphatase, protein và enzym cũng như là sự truyền tín hiệu tế bào. Mặc dù protein tế bào đi vào nhiều liên kết cộng hóa trị, không có nhiều liên kết có thể đảo ngược này, chẳng hạn như sự phosphoryl hóa. Theo đó, có thể nói rằng sự phosphoryl hóa của protein có chức năng điều hòa. Protein kinaza có thể thường có nhiều cơ chất, và đôi khi, protein cụ thể có thể đóng vai trò làm cơ chất cho ít nhất là một kinaza. Vì lý do này, protein kinaza được đặt tên bằng cách sử dụng các yếu tố mà điều hòa hoạt tính của chúng. Ví dụ như, protein kinaza phụ thuộc calmodulin được điều hòa bằng calmodulin. Trong một số trường hợp, kinaza có thể được phân loại thành các nhóm phụ. Ví dụ như, protein kinaza phụ thuộc AMP vòng typ I và typ II bao gồm các tiểu đơn vị enzym giống nhau, nhưng các tiểu đơn vị điều hòa của chúng liên kết với AMP vòng là khác nhau.

[0006] Protein kinaza là enzym mà xúc tác cho sự phosphoryl hóa của nhóm hydroxy nằm ở các gốc tyrosin, serin, và threonin của protein và đóng vai trò quan trọng trong việc truyền tín hiệu các yếu tố sinh trưởng mà gây cảm ứng sự sinh trưởng, sự biệt hóa, và sự tăng sinh của tế bào (Melnikova, I. et al., Nature Reviews Drug Discovery, 3 (2004), 993), và có báo cáo rằng sự biểu hiện bất thường hoặc đột biến của kinaza cụ thể thường xảy ra ở tế bào ung thư.

[0007] Một trong các cách mà tế bào nhận ra kích thích bên ngoài là sự nhận ra thông qua tyrosin kinaza, mà là thụ thể trong màng tế bào. Thụ thể tyrosin kinaza (RTK) gồm có phần ngoại bào lộ ra bên ngoài tế bào, phần nội bào lộ ra với tế bào chất nội bào, và phần xuyên màng đi qua màng sinh chất giữa phần ngoại bào và phần nội bào. Phần ngoại bào của thụ thể là phần mà phối tử đặc hiệu liên kết với, và phần nội bào có chức năng truyền tín hiệu hoạt hóa của thụ thể đã được hoạt hóa bởi phối tử vào trong tế bào. RTK có miền có hoạt tính tyrosin kinaza ở vùng đầu tận cùng C lộ ra trong tế bào, và khi phối tử đặc hiệu gắn vào phần ngoại bào, enzym kinaza của miền tyrosin kinaza đầu tận cùng C lộ ra với phần tế bào chất của protein thụ thể được hoạt hóa, và hai RTK phosphoryl hóa chéo các tyrosin ở đầu tận cùng C của RTK lân cận. Quy trình phosphoryl hóa này của tyrosin là quy trình quan trọng nhất trong việc truyền tín hiệu

tương ứng với sự kích thích ngoại bào vào trong tế bào. Có nhiều thụ thể đã biết mà có hoạt tính tyrosin kinaza để truyền kích thích ngoại bào vào trong tế bào bằng cơ chế này. Các ví dụ về thụ thể này là SRC, EGFR, IR, IGFR, c-fms, VEGFR, FGFR, AXL, CLK2, và NUA1.

[0008] Trong số chúng, thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR) dùng để chỉ kinaza đã biết là tham gia vào sự điều hòa hình thành mạch. Cụ thể là, khối u rắn cần nhiều chất dinh dưỡng và oxy hơn mô bình thường. Do đó, so với tình trạng bình thường, sự cung cấp máu là yếu tố quan trọng khi máu không đủ. Ngoài ra, sự biểu hiện quá mức hoặc sự hoạt hóa quá mức của VEGFR gây cảm ứng hình thành mạch, mà đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành mạch cần cho sự phát triển và sự tăng sinh của tế bào khối u (Kliche, S. and Waltenberger, J., Life, 52, (2002), 61). Do đó, nhiều nghiên cứu lâm sàng để điều trị khối u thông qua sự ức chế hình thành mạch đã được thực hiện, và đã thu được một vài kết quả hứa hẹn. Ngoài ra, VEGF đóng vai trò quan trọng trong ung thư máu và được biểu hiện quá mức trong các khối u rắn ác tính khác nhau. Sự biểu hiện quá mức của VEGF đã được biết là có sự tương quan cao với sự tiến triển bệnh của khối u ác tính. VEGFR được phân loại theo các kiểu phụ bao gồm VEGFR-1, VEGFR-2, và VEGFR-3. VEGFR-2 (KDR) là đích điển hình đối với bệnh khối u có sự biểu hiện VEGFR. Các bệnh đại diện gây ra bởi sự biểu hiện quá mức của VEGFR-2 là ung thư phổi, ung thư vú, u lympho không Hodgkin, ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư tụy, v.v.. Ngoài hoạt tính tạo mạch, VEGF, mà là phối tử của VEGFR, có thể thúc đẩy sự phát triển bằng tác dụng hỗ trợ sự sống trực tiếp ở tế bào khối u (Simons, M., Gordon, E. and Claesson-Welsh, L., Nature Reviews Drug Discovery, 17, (2016), 611).

[0009] Thụ thể tyrosin-protein kinaza UFO (AXL) kinaza dùng để chỉ kinaza mà có chức năng truyền tín hiệu của cơ chất ngoại bào đến tế bào chất bằng cách liên kết các yếu tố sinh trưởng chẳng hạn như gen điều hòa sinh trưởng protein phụ thuộc vitamin K 6 (GAS6) (Wu, X., et al., Oncotarget, 5, (2014), 9546). Ngoài ra, AXL kinaza tham gia mạnh mẽ vào sự tăng sinh và sự sống của tế bào. AXL có thể làm trung gian cho sự kết tập tế bào bằng cách liên kết tương đồng. Protein AXL được biểu hiện ở chất nền tủy xương, tế bào tủy xương, tế bào khối u, và hệ mạch máu khối u. Trong tế bào khối u, AXL được biểu hiện không chỉ ở tế bào miễn dịch bao gồm tế bào phân nhánh, đại thực bào và tế bào NK, mà còn ở tế bào khối u. AXL là thành phần trong nhiều quy trình tế

bào mà đóng vai trò thiết yếu trong sự phát triển, sự sinh trưởng, và sự lây lan của khối u, bao gồm sự tăng sinh, sự xâm lấn và sự di chuyển, sự chuyển tiếp biểu mô-trung mô, tính gốc, sự hình thành mạch, và sự điều biến miễn dịch, được kết hợp với gen gây ung thư, và được kết hợp với sự sống và sự tăng sinh của các khối u khác nhau bao gồm ung thư vú âm tính ba lần (TNBC), ung thư máu, ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư tụy, và ung thư buồng trứng (Paccez, J. et al., *Int. J. Cancer*, 134, (2014), 1024).

[0010] Các kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy rằng NUA1 kinaza, còn gọi là protein kinaza liên quan đến AMPK 5 (ARK5), đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự phát triển và sự sống thông qua sự thay đổi trao đổi chất ở các ung thư biểu mô khác nhau, cụ thể là, ung thư biểu mô tế bào gan. Về vai trò sinh lý và bệnh lý của NUA1 ở các bệnh khối u và trao đổi chất, NUA1 được biết là đóng vai trò làm chất điều hòa quan trọng của hoạt tính sinh lý tế bào chẳng hạn như tính phân cực của tế bào và tính di động của tế bào, và thông qua sự tương tác với kinaza kết hợp với protein kinaza được hoạt hóa bằng AMP(AMPK), NUA1 duy trì cân bằng nội mô cho sự phát triển và sự tăng sinh. Do đó, chiến lược then chốt chống lại kháng ung thư và các bệnh liên quan có thể là ức chế sự đạt được cân bằng năng lượng nội mô trong khối u (Sun, X et al., *J Mol Endocrinol*, 51, (2013), R15).

[0011] Protein kinaza đặc hiệu kép (CLK2) tương tác với và làm phosphoryl hóa protein serin/arginin (SR) của phức hợp spliceosome. Sự tương tác và sự phosphoryl hóa là một phần của cơ chế điều hòa mà cho phép protein SR điều hòa sự ghép nối ARN. Protein kinaza này tham gia dưới dạng chất điều hòa trong các quy trình sinh trưởng đối với các tế bào khối u khác nhau và đóng vai trò làm mối liên kết giữa sự tiến triển chu trình tế bào, sự chết theo chương trình, và sự điều hòa chiều dài telomere (Araki, S., *PLoS ONE*, 10, (2015), e0116929).

Tài Liệu Thuộc Tình Trạng Kỹ Thuật

[0012] 1. Melnikova, I. et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, (2004), 993

[0013] 2. Kliche, S. et al., *Life*, 52, (2002), 61

[0014] 3. Simons, M. et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 17, (2016), 611

[0015] 4. Wu, X., et al., *Oncotarget*, 5, (2014), 9546

[0016] 5. Paccez, J. et al., Int. J. Cancer, 134, (2014), 1024

[0017] 6. Sun, X et al., J Mol Endocrinol, 51, (2013), R15

[0018] 7. Araki, S., PLoS ONE, 10, (2015), e0116929

Bản Chất Kỹ Thuật Của Sáng Chế

Mục Tiêu Kỹ Thuật Của Sáng Chế

[0019] Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất pyrimidin mới có hoạt tính ức chế kinaza.

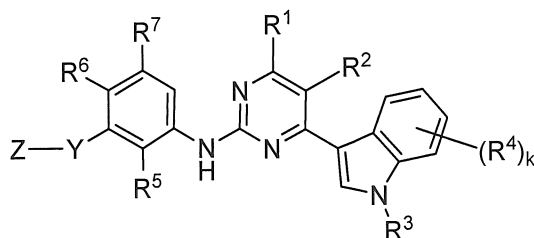
[0020] Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất pyrimidin.

[0021] Theo khía cạnh khác nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất việc sử dụng trong dược phẩm của hợp chất pyrimidin.

Phương Thức Để Đạt Được Mục Tiêu Kỹ Thuật

[0022] Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ chất có Công thức 1, chất đồng phân lập thể của chúng, chất hỗn biến của chúng, solvat của chúng, và muối dược dụng của chúng:

[0023] Công thức 1



[0024]

[0025] trong đó, trong Công thức 1,

[0026] R¹ là hydro, halogen, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C₁₋₄ alkoxy,

[0027] R² là hydro, halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm carboxamit, nhóm formyl, nhóm halo C₁₋₄ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₄ alkyl,

[0028] R^3 là hydro, nhóm halo C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{2-4} alkenyl, hoặc nhóm C_{2-4} alkynyl,

[0029] mỗi R^4 độc lập là halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, $-SR_c$, $-S(=O)R_c$, $-S(=O)_2R_c$, nhóm halo C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkoxy, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{2-4} alkenyl, nhóm C_{2-4} alkynyl, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_b$, hoặc $-CO-NR_aR_b$,

[0030] trong đó, mỗi R_a và R_b độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, và

[0031] R_c là nhóm C_{1-4} alkyl hoặc $-NR_aR_b$,

[0032] k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4,

[0033] mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro, halogen, nhóm hydroxy, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm C_{1-4} alkoxy, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{2-4} alkenyl, nhóm C_{2-4} alkynyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, hoặc nhóm C_{3-9} heteroxycloalkyl,

[0034] trong đó, mỗi nhóm C_{3-10} xycloalkyl và nhóm C_{3-9} heteroxycloalkyl độc lập là không được thế hoặc được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm halo C_{1-4} alkyl,

[0035] R^7 là hydro, nhóm C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{3-7} xycloalkyl, nhóm C_{3-9} heteroxycloalkyl, hoặc nhóm C_{1-4} alkoxy,

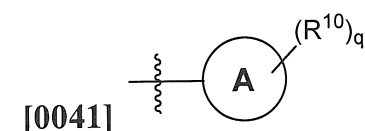
[0036] Y là liên kết trực tiếp, $-(CH_2)_m-$, $-O-$, $-O(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mO-$, $-C(=O)-$, $-NR^9-$, $-SO_2-$, $-(CH_2)_mO-(CH_2)_n-$, $-CO(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mCO-$, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_mNR^9-$, $-NR^9(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mNR^9-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_mSO_2-$, $-SO_2(CH_2)_m-$, hoặc $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_n-$,

[0037] trong đó R^9 là hydro, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, hoặc nhóm C_{3-9} heteroxycloalkyl, và

[0038] mỗi m và n độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3,

[0039] Z được thể hiện bằng Công thức 2:

[0040] Công thức 2



[0042] trong đó, trong Công thức 2,

[0043] $\textcircled{\text{A}}$ là nhóm C_{3-10} xycloalkyl hoặc nhóm C_{2-11} heteroxycloalkyl,

[0044] mỗi R^{10} độc lập là halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm thiol, nhóm formyl, nhóm halo C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C_{1-4} alkylcarbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{2-4} alkenyl, nhóm C_{2-4} alkynyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{2-9} heteroxycloalkyl, nhóm hydroxy C_{2-9} heteroxycloalkyl, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{COR}^{13}$, $-\text{COOR}^{13}$, hoặc $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$,

[0045] mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là hydro, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm halo C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{2-4} alkenyl, hoặc nhóm C_{2-4} alkynyl,

[0046] R^{13} là hydro, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl, nhóm halo C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{2-4} alkenyl, nhóm C_{2-4} alkynyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, hoặc nhóm C_{2-9} heteroxycloalkyl,

[0047] R^{14} là nhóm hydroxyl, nhóm halo C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{2-4} alkenyl, nhóm C_{2-4} alkynyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{2-9} heteroxycloalkyl, nhóm aryl, hoặc $-\text{NR}_a\text{R}_b$, và

[0048] q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

[0049] Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa và điều trị ung thư mà có thể bao gồm hợp chất có Công thức 1 làm thành phần hoạt tính.

Hiệu Quả Của Sáng Chế

[0050] Vì hợp chất có Công thức 1 theo một khía cạnh của sáng chế có hoạt tính ức chế kinaza, hợp chất này có thể áp dụng được cho sự ức chế của kinaza.

Mô Tả Các Phương Án Thực Hiện Sáng Chế

[0051] Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn.

[0052] Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các thuật ngữ (bao gồm thuật ngữ kỹ thuật và

khoa học) dùng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về. Mặc dù các phương pháp hoặc nguyên liệu ví dụ được liệt kê trong bản mô tả này, các dạng tương tự hoặc tương đương khác cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, các giá trị bằng số nêu trong bản mô tả này được coi là bao gồm nghĩa "khoảng" trừ khi được nêu rõ ràng theo cách khác. Tất cả các tài liệu công bố được bộc lộ dưới dạng tài liệu tham khảo trong bản mô tả này được kết hợp để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng.

[0053] Trong Công thức 1, mỗi gốc mà được mô tả dưới dạng từ R^1 đến R^{15} được sử dụng với nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

[0054] Thuật ngữ "halogen", trừ khi có chỉ dẫn khác, bao gồm flo, clo, brom, hoặc iot, cụ thể là, flo hoặc clo.

[0055] Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một no. Thuật ngữ "alkenyl" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một chứa ít nhất là một liên kết đôi cacbon-cacbon, trong đó mỗi liên kết đôi có thể có cấu hình không gian ở dạng *E* hoặc dạng *Z*. Thuật ngữ "alkynyl" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một chứa ít nhất là một liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkyl, nhóm alkenyl, và nhóm alkynyl này có thể là mạch thẳng, tức là, chuỗi thẳng hoặc phân nhánh có chuỗi bên. Như định nghĩa ở trên, số lượng của nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl có thể là 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; hoặc 1, 2, 3, hoặc 4. Các ví dụ về alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl bao gồm n-propyl và iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, butyl bao gồm iso-butyl và tert-butyl, pentyl bao gồm n-pentyl, 1-metylbutyl, iso-pentyl, neo-pentyl, và tert-pentyl, hexyl bao gồm n-hexyl, 3,3-đimetylbutyl, và iso-hexyl. Mỗi liên kết đôi của nhóm alkenyl và liên kết ba của nhóm alkynyl có thể ở vị trí bất kỳ. Các ví dụ về alkenyl và alkynyl bao gồm ethenyl, prop-1-enyl, prop-2-enyl(=allyl), but-2-enyl, 2-metylprop-2-enyl, 3-metylbut-2-enyl, hex-3-enyl, hex-4-enyl, prop-2-ynyl(=propargyl), but-2-ynyl, but-3-ynyl, hex-4-ynyl, hoặc hex-5-ynyl. Trong trường hợp mà mỗi hợp chất đủ ổn định và thích hợp đối với việc sử dụng mong muốn làm, ví dụ như, dược chất, nhóm alkyl được thế, nhóm alkenyl được thế, và nhóm alkynyl được thế có thể được thế ở vị trí bất kỳ.

[0056] Thuật ngữ "xycloalkyl", trừ khi có chỉ dẫn khác, dùng để chỉ alkyl mạch vòng được thể hoặc không được thể, ví dụ như, nhóm béo một vòng hoặc hai vòng. Các ví dụ về xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl, xycloheptenyl, xyclooctyl, xyclooctenyl, 2,5-xyclohexadienyl, bixyclo[2.2.2]octyl, adamant-1-yl, nhóm decahydronaphtyl, oxo xyclohexyl, đioxo xyclohexyl, thio xyclohexyl, 2-oxo bixyclo[2.2.1]hept-1-yl, hoặc chất đồng phân thích hợp bất kỳ của chúng mà không bị giới hạn.

[0057] Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" như dùng trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, dùng để chỉ vòng đơn bao gồm ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, cụ thể là, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, hoặc alkyl mạch vòng, mà có thể được thể hoặc không được thể, có ít nhất là hai vòng. Các ví dụ về monoheteroxycloalkyl bao gồm piperidinyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, tetrahydrofuranyl, diazabixycloheptanyl, diazabixyclooctanyl, diazaspirooctanyl, và dạng tương tự, nhưng các ví dụ về chúng không bị giới hạn ở đó.

[0058] Thuật ngữ "aryl" như dùng trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, dùng để chỉ nhóm thơm mà có thể được thể hoặc không được thể, chẳng hạn như phenyl, biphenyl, naphtyl, toluyl, naphtalenyl, anthraxenyl, hoặc chất đồng phân thích hợp bất kỳ của chúng mà không bị giới hạn.

[0059] Thuật ngữ "heteroaryl" như dùng trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, dùng để chỉ nhóm thơm đơn vòng hoặc hai vòng hoặc nhiều vòng hơn chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, ví dụ như, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại. Các ví dụ về heteroaryl đơn vòng bao gồm thiazolyl, oxazolyl, thiophenyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và dạng tương tự, nhưng các ví dụ về chúng không bị giới hạn ở đó. Các ví dụ về heteroaryl hai vòng bao gồm indolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzthiazolyl, benzthiadiazolyl, benztriazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, purinyl, furopyridinyl, và dạng tương tự, nhưng các ví dụ về chúng không bị giới hạn ở đó.

[0060] Trong bản mô tả này, các khoảng giá trị bằng số được chỉ ra bằng cách sử dụng thuật ngữ "đến" dùng để chỉ khoảng giá trị bao gồm các giá trị bằng số được mô tả trước và sau thuật ngữ này lần lượt làm giới hạn dưới và giới hạn trên.

[0061] Theo phương án ví dụ của khía cạnh của sáng chế, R^1 trong hợp chất có Công thức 1 có thể là hydro, nhóm C_{1-4} alkoxy hoặc nhóm hydroxy.

[0062] Theo phương án ví dụ, R^2 trong hợp chất có Công thức 1 có thể là hydro, halogen, nhóm C_{1-4} alkyl hoặc nhóm halo C_{1-4} alkyl.

[0063] Theo phương án ví dụ, R^3 trong hợp chất có Công thức 1 có thể là hydro.

[0064] Theo phương án ví dụ, R^4 trong hợp chất có Công thức 1 có thể là hydro, halogen, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-4} alkoxy, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl hoặc nhóm C_{1-4} alkyl.

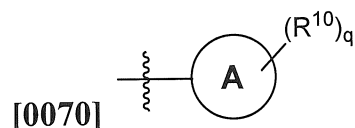
[0065] Theo phương án ví dụ, mỗi R^5 và R^6 trong hợp chất có Công thức 1 có thể độc lập là hydro hoặc nhóm hydroxy.

[0066] Theo phương án ví dụ, R^7 trong hợp chất có Công thức 1 có thể là nhóm C_{3-7} xycloalkyl.

[0067] Theo phương án ví dụ, Y trong hợp chất có Công thức 1 có thể là $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, hoặc $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$, trong đó mỗi m và n có thể độc lập là số nguyên được chọn từ 1 và 2.

[0068] Theo phương án ví dụ, Z trong hợp chất có Công thức 1 có thể được thể hiện bằng Công thức 2.

[0069] Công thức 2



[0071] trong đó, trong Công thức 2,

[0072]  có thể là nhóm C_{3-6} heteroxycloalkyl bao gồm một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S,

[0073] mỗi R^{10} có thể độc lập là hydro, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{3-10}

xycloalkyl, nhóm C₂₋₉ heteroxycloalkyl, nhóm hydroxy C₂₋₉ heteroxycloalkyl, -NR¹¹R¹², hoặc -COR¹³,

[0074] mỗi R¹¹ và R¹² có thể độc lập là hydro, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

[0075] R¹³ có thể là hydro, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm halo C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và

[0076] mỗi q có thể độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

[0077] Theo phương án ví dụ, trong hợp chất có Công thức 1,

[0078] R¹ có thể là hydro, nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₄ alkoxy hoặc nhóm C₁₋₄ alkyl,

[0079] R² có thể là hydro, halogen, nhóm C₁₋₄ alkyl hoặc nhóm halo C₁₋₄ alkyl,

[0080] R³ có thể là hydro,

[0081] R⁴ có thể là hydro, halogen, nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₄ alkoxy, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₄ alkyl,

[0082] k có thể là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2,

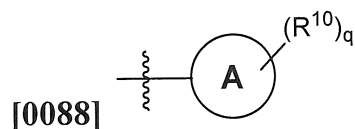
[0083] mỗi R⁵ và R⁶ có thể độc lập là hydro hoặc nhóm hydroxy,

[0084] R⁷ có thể là nhóm cyclopropyl,

[0085] Y có thể là liên kết trực tiếp, -(CH₂)_m-, -O-, -C(=O)-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, hoặc -(CH₂)_m-CO-(CH₂)_n-,

[0086] Z có thể được thể hiện bằng Công thức 2,

[0087] Công thức 2



[0089] trong đó, trong Công thức 2,

[0090]  có thể là nhóm C₃₋₆ heteroxycloalkyl bao gồm một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S,

[0091] mỗi R^{10} có thể độc lập là nhóm hydroxy, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{2-9} heteroxycloalkyl, nhóm hydroxy C_{2-9} heteroxycloalkyl, $-NR^{11}R^{12}$, hoặc $-COR^{13}$,

[0092] mỗi R^{11} và R^{12} có thể độc lập là hydro, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl hoặc nhóm C_{1-4} alkyl,

[0093] R^{13} có thể là hydro, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl, nhóm halo C_{1-4} alkyl, hoặc nhóm C_{1-4} alkyl, và

[0094] mỗi q có thể độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3.

[0095] Theo phương án ví dụ, trong hợp chất có Công thức 1,

[0096] mỗi R^1 , R^3 , R^5 , và R^6 có thể là hydro,

[0097] R^2 có thể là hydro hoặc halogen,

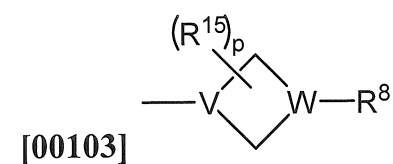
[0098] R^4 có thể là nhóm C_{1-4} alkyl hoặc halogen,

[0099] R^7 có thể là hydro, nhóm C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{3-7} xycloalkyl, hoặc nhóm C_{1-4} alkoxy,

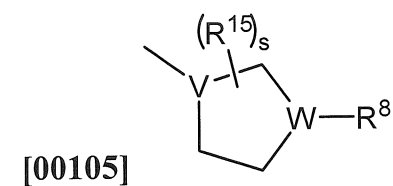
[00100] Y có thể là liên kết trực tiếp, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, etylenoxy, hoặc $-\text{C}(=\text{O})-$, và

[00101] Z có thể có công thức bất kỳ được chọn từ các Công thức từ 3 đến 5:

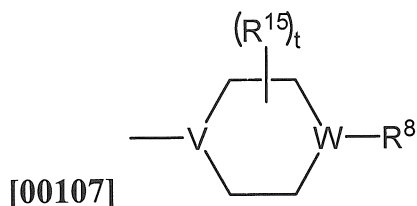
[00102] Công thức 3



[00104] Công thức 4



[00106] Công thức 5



[00108] trong đó, trong các Công thức từ 3 đến 5,

[00109] mỗi V và W có thể độc lập là N hoặc CH, với điều kiện là ít nhất là một trong số V và W không phải là CH,

[00110] R^8 có thể được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, $-NR^{11}R^{12}$, nhóm hydroxy C_{1-4} alkylcarbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl được thế hydroxy, nhóm halo C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và nhóm C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

[00111] mỗi R^{11} và R^{12} có thể độc lập là hydro, nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

[00112] mỗi R^{15} có thể độc lập là nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc halogen,

[00113] p có thể là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, và

[00114] mỗi s và t có thể độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5, với điều kiện là R^8 là hydro, hoặc số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, với điều kiện là R^8 không phải là hydro.

[00115] cụ thể là, trong hợp chất có Công thức 1,

[00116] R^7 có thể là hydro hoặc nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

[00117] Y có thể là liên kết trực tiếp hoặc $-CH_2-$,

[00118] Z có thể có Công thức 4 hoặc Công thức 5,

[00119] R^8 có thể là hydro, nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl được thế hydroxy, và

[00120] mỗi R^{15} có thể độc lập là nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm

hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc halogen.

[00121] Theo phương án ví dụ, hợp chất có Công thức 1 có thể được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất được thể hiện trong Bảng 1:

Bảng 1

Số	Hợp chất
1	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
2	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
3	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(đimetylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
4	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol
5	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol
6	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(đimetylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
7	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
8	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol
9	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol
10	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(đimetylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
11	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol
12	2-(4-(3-((4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-5-metylpyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
13	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
14	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(etyl(metyl)amino)piperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
15	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(đietylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
16	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(3-(đimetylaminopyrolidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
17	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
18	<i>N</i> -(3-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-xyclopropylphenyl)-5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
19	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(metylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -

	indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
20	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
21	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-1-yl)etan-1-ol
22	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-clo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
23	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
24	1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)azetidin-3-ol
25	2-(4-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxi-phenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
26	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
27	2-(4-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)piperidin-1-yl)etan-1-ol
28	2-(4-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
29	5-clo- <i>N</i> -(3-(4-(dimetyl-amino)piperidin-1-yl)phenyl)-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
30	5-clo- <i>N</i> -(3-(3-(dimetyl-amino)pyrolidin-1-yl)phenyl)-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
31	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxi-phenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
32	2-(4-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-isopropoxyphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
33	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-isopropoxyphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
34	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
35	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxi-benzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
36	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)benzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
37	2-(4-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxi-benzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
38	2-(4-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
39	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol
40	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol
41	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
42	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-

	xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-3-ol
43	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-3-ol
44	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-3-ol
45	1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-ol
46	(<i>S</i>)-5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-((3-(<i>dimethylamino</i>)pyrrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
47	1-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxyetan-1-on
48	1-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxyetan-1-on
49	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-etyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
50	(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxi-phenyl)(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metanon
51	1-(2-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenoxy)etyl)piperidin-4-ol
52	1-(2-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-etylphenoxy)etyl)piperidin-4-ol
53	(<i>R</i>)-2-(3-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenoxy)pyrrolidin-1-yl)etan-1-ol
54	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenoxy)piperidin-1-yl)etan-1-ol
55	2-(4-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxi-phenyl)piperidin-1-yl)etan-1-ol

[00122] Thuật ngữ "chất đồng phân quang học" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ các chất đồng phân lập thể và chất đồng phân hình học khác nhau đối với hợp chất theo sáng chế. Vì hợp chất có Công thức 1 có thể có tâm cacbon bất đối xứng (cacbon bất đối xứng), hợp chất có Công thức 1 theo một khía cạnh của sáng chế có thể có dạng chất đồng phân đối quang (chất đồng phân R hoặc S), chất triệt quang, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tất cả các chất đồng phân và hỗn hợp này được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Các chất đồng phân (R) và (S) có hoạt tính quang học có thể được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng tác chất ý tưởng bất đối xứng hoặc chất phản ứng bất đối xứng. Khi hợp chất bao gồm liên kết đôi, phân tử thể có thể ở dạng E hoặc dạng Z. Khi hợp chất bao gồm nhóm xycloalkyl mà có hai phân tử thể, hợp chất có thể ở dạng cis hoặc dạng trans. Ngoài ra, khi hợp chất có Công thức 1 bao gồm vòng được

bắc cầu, hợp chất có thể ở dạng đồng phân exo hoặc đồng phân endo. Hợp chất có Công thức 1 có thể bao gồm tất cả các chất hỗn hợp.

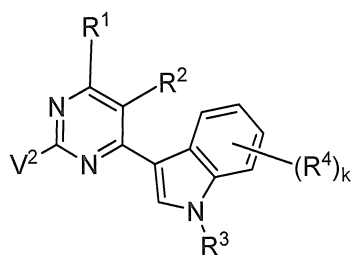
[00123] Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức 1 và chất đồng phân quang học của chúng có thể ở dạng solvat. Thuật ngữ "solvat" có thể bao gồm phức hợp phân tử bao gồm hợp chất và ít nhất là một phân tử dung môi được dụng, ví dụ như, etanol hoặc nước. Phức hợp, trong đó phân tử dung môi là nước, còn được gọi là "hydrat".

[00124] Theo một khía cạnh, hợp chất có Công thức 1, chất đồng phân quang học của chúng, và solvat của chúng có thể ở dạng muối được dụng. Thuật ngữ "muối được dụng" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ muối mà có độ độc thấp đối với người và không ảnh hưởng bất lợi đến hoạt tính sinh học và tính chất lý hóa của hợp chất ban đầu. Muối được dụng có thể bao gồm muối cộng axit của axit tự do được dụng và hợp chất bazơ có Công thức 1, muối kim loại kiềm (chẳng hạn như muối natri) và muối kim loại kiềm thổ (chẳng hạn như muối canxi), muối cộng bazơ hữu cơ của nhóm bazơ hữu cơ và cấu trúc axit carboxylic có Công thức 1, muối cộng axit amin, và dạng tương tự, nhưng các phương án không bị giới hạn ở đó.

[00125] Muối được dụng có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường. Ví dụ như, hợp chất có Công thức 1 có thể được hòa tan trong dung môi, mà có thể được trộn với nước, ví dụ như, metanol, etanol, axeton, 1,4-dioxan, và sau đó axit tự do hoặc bazơ tự do có thể được bổ sung vào đó để kết tinh bằng cách đó điều chế được muối được dụng.

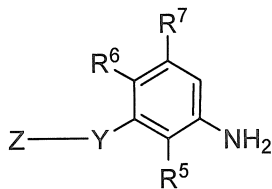
[00126] Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có Công thức 1 bao gồm bước cho hợp chất có Công thức 6 phản ứng với hợp chất có Công thức 7:

[00127] Công thức 6



[00128]

[00129] Công thức 7



[00130]

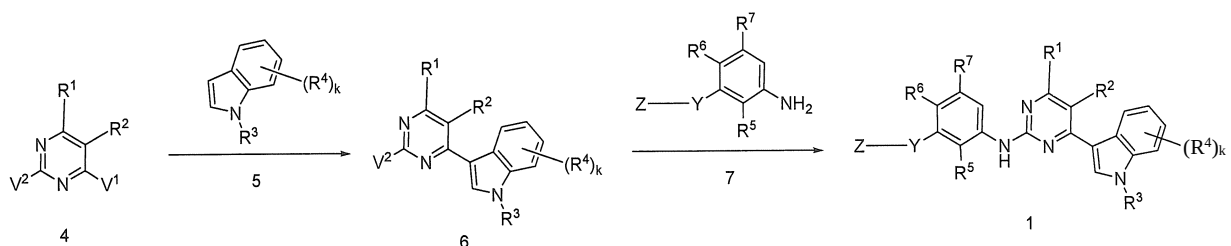
[00131] trong đó, trong các Công thức 6 và 7, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Y , Z , và k có thể lần lượt được định nghĩa giống như ở trong các Công thức 1 và 2, và V^2 có thể là halogen.

[00132] Bazơ hữu cơ, ví dụ như, trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, và dạng tương tự; bazơ vô cơ, ví dụ như, natri cacbonat, kali cacbonat, natri đã hydro hóa, và dạng tương tự; axit hữu cơ, ví dụ như, axit trifloaxetic, axit toluensulfonic, và dạng tương tự; hoặc axit vô cơ, ví dụ như, axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, và dạng tương tự, có thể được bổ sung hoặc không được bổ sung vào dung dịch phản ứng khi thực hiện phản ứng. Dung môi dùng trong phản ứng có thể là dung môi bất kỳ mà không ức chế phản ứng, ví dụ như, dung môi không proton phân cực chẳng hạn như dimetylsulfoxit, N, N-dimetylformamit, axetonitril, hoặc tetrahydrofuran (THF); dung môi proton phân cực chẳng hạn như metanol, etanol, 2-propanol, hoặc 2-butanol; hoặc dung môi không proton không phân cực chẳng hạn như toluen hoặc 1,4-dioxan. Nhiệt độ phản ứng có thể nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C , ví dụ như, từ nhiệt độ trong phòng đến khoảng 100°C .

[00133] Hợp chất có Công thức 6 và Công thức 7 có thể được điều chế bằng cách sử dụng hiểu biết thông thường trong lĩnh vực hóa học hữu cơ.

[00134] Theo phương án ví dụ, hợp chất có Công thức 1 có thể được điều chế như được thể hiện trong Sơ Đồ Phản Ứng 1:

[00135] Sơ Đồ Phản Ứng 1



[00136]

[00137] trong đó, trong Sơ Đồ Phản Ứng 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , Y , Z , và k có thể lần lượt được định nghĩa giống như ở trong các Công thức 1 và 2, và mỗi V^1 và V^2 có thể độc lập là halogen.

[00138] Trong việc điều chế hợp chất có Công thức 6 bằng cách cho hợp chất có Công thức 4 phản ứng với hợp chất có Công thức 5, phản ứng có thể được thực hiện bằng các bổ sung hợp chất kim loại hữu cơ. Ví dụ như, hợp chất kim loại hữu cơ có thể là hợp chất alkyl magie hoặc hợp chất alkyl lithi.

[00139] Dung môi dùng trong cho phản ứng có thể là dung môi bất kỳ mà không ức chế phản ứng, ví dụ như, dung môi không proton phân cực chẳng hạn như dimethylsulfoxit, N , N -dimethylformamit, axetonitril, hoặc THF; hoặc dung môi không proton không phân cực chẳng hạn như toluen hoặc 1,4-dioxan. Nhiệt độ phản ứng có thể nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C , ví dụ như, từ 0°C đến 60°C .

[00140] Trong việc điều chế hợp chất có Công thức 7,

[00141] trong trường hợp mà Y là $-(\text{CH}_2)_m-$, mỗi m có thể độc lập là 0 và 1,

[00142] trong trường hợp mà Y là $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}(\text{CH}_2)_n-$, m có thể là 0, và mỗi n có thể độc lập là 0 và 2,

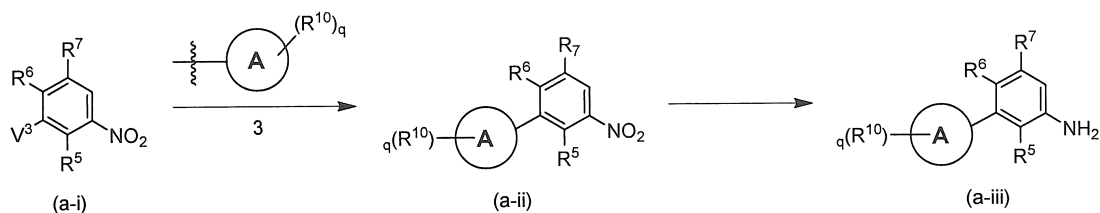
[00143] trong trường hợp mà Y là $-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-}(\text{CH}_2)_n-$, mỗi m và n có thể là 0, và

[00144] Hợp chất có Công thức 7 có thể được điều chế bằng cách sử dụng hiệu biết thông thường trong lĩnh vực hóa học hữu cơ, như được thể hiện trong các Sơ Đồ Điều Chế từ 1 đến 3:

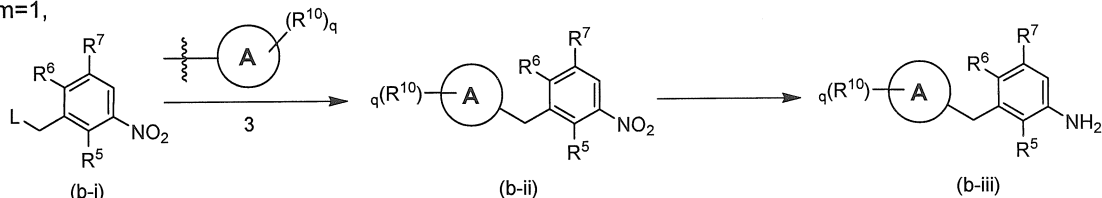
[00145] Sơ Đồ Điều Chế 1

[00146] trong trường hợp mà Y là $-(\text{CH}_2)_m-$:

m=0,



m=1,

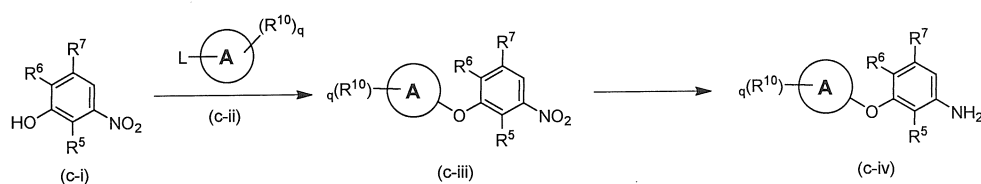
**[00147]**

[00148] trong đó, trong Sơ Đồ Điều Chế 1, R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , $\textcircled{A}$, và q có thể lần lượt được định nghĩa giống như ở trong các Công thức 1 và 3, V^3 có thể là halogen, và L có thể là Cl, Br, I, OMs, OTs, hoặc dạng tương tự,

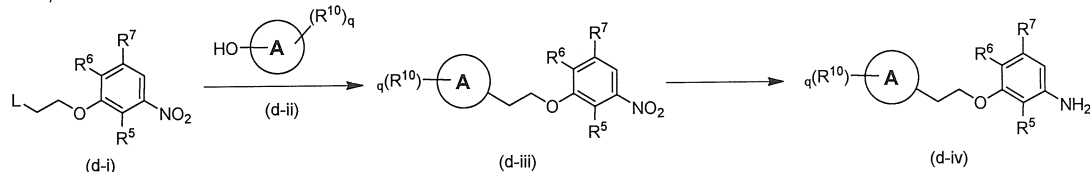
[00149] Sơ Đồ Điều Chế 2

[00150] trong trường hợp mà Y là $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$:

n=0,



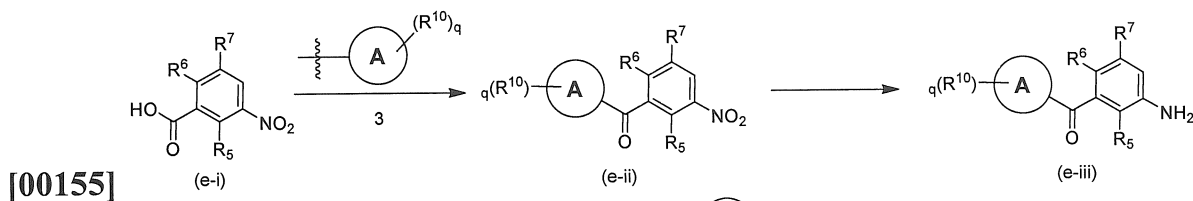
n=2,

**[00151]**

[00152] trong đó, trong Sơ Đồ Điều Chế 2, R^6 , R^7 , R^{10} , $\textcircled{A}$, và q có thể lần lượt được định nghĩa giống như ở trong các Công thức 1 và 3, và L có thể là Cl, Br, I, OMs, OTs, hoặc dạng tương tự, và

[00153] Sơ Đồ Điều Chế 3

[00154] trong trường hợp mà Y là $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$:



trong đó, trong Sơ Đồ Điều Chế 3, R^6 , R^7 , R^{10} , A , và q có thể lần lượt được định nghĩa giống như ở trong các Công thức 1 và 3.

[00156] Mặc dù phương pháp điều chế Công thức 1 đã được mô tả bằng các ví dụ cụ thể, các điều kiện phản ứng cụ thể, chẳng hạn như lượng của dung môi phản ứng, bazơ, và chất phản ứng được sử dụng, không giới hạn ở những gì được mô tả trong bản mô tả này, và không thể được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

[00157] Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất có Công thức 1 theo một khía cạnh của sáng chế làm thành phần hoạt tính.

[00158] Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất việc sử dụng trong dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị ung thư của dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế.

[00159] Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất việc sử dụng trong dược phẩm của hợp chất có Công thức 1 theo một khía cạnh của sáng chế để điều chế thuốc để ngăn ngừa và điều trị ung thư.

[00160] Theo phương án ví dụ, dược phẩm có thể bao gồm tá dược hoặc chất phụ gia dược dụng. Dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo chế phẩm theo phương pháp thông thường và có thể được tạo chế phẩm thành các dạng liều lượng dùng qua đường miệng khác nhau chẳng hạn như viên nén, viên tròn, bột, viên nang, si rô, nhũ tương, và vi nhũ tương; hoặc các dạng liều lượng dùng ngoài đường tiêu hóa chẳng hạn như dùng trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc dưới da.

[00161] Khi dược phẩm theo sáng chế được điều chế ở dạng chế phẩm dùng qua đường miệng, các ví dụ về chất mang hoặc chất phụ gia được sử dụng bao gồm chất pha loãng, chất phân rã, chất gắn kết, chất làm trơn, chất hoạt động bề mặt, huyền phù, và chất nhũ hóa. Khi dược phẩm theo sáng chế được điều chế ở dạng tiêm, các ví dụ về chất mang hoặc chất phụ gia có thể bao gồm nước, dung dịch nước muối, dung dịch glucoza trong nước, dung dịch giả sacarit, rượu, glycol, ete (ví dụ, polyetylen glycol 400), dầu, axit béo, este của axit béo, glyxerit, chất hoạt động bề mặt, huyền phù, và chất nhũ hóa. Các

phương pháp tạo chế phẩm này đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực được.

[00162] Liều lượng của hợp chất có Công thức 1 làm thành phần hoạt tính là lượng hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư ở đối tượng hoặc bệnh nhân. Hợp chất có thể được dùng theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, như mong muốn. Khi hợp chất được dùng theo đường miệng, thành phần hoạt tính có thể được dùng ở lượng nằm trong khoảng từ 0,01 miligam (mg) đến 1.000 mg, cụ thể là, từ 0,1 mg đến 300 mg, cho mỗi kilogam (kg) của khối lượng cơ thể trong mỗi ngày. Khi hợp chất được dùng ngoài đường tiêu hóa, thành phần hoạt tính có thể được dùng từ một đến một vài lần ở lượng nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 100 mg, cụ thể là, từ 0,1 mg đến 50 mg, cho mỗi kg của khối lượng cơ thể trong mỗi ngày. Liều lượng cho đối tượng hoặc bệnh nhân cụ thể cần được xác định tùy theo khối lượng, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe, khẩu phần ăn, thời gian dùng, phương pháp dùng, mức độ nghiêm trọng của bệnh, v.v. của bệnh nhân. Cần hiểu rằng liều lượng có thể được điều chỉnh thích hợp bởi người hành nghề. Liều lượng không được dự định là làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào.

[00163] Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị ung thư, phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng hoặc bệnh nhân với hợp chất được chọn từ hợp chất có Công thức 1 theo một khía cạnh của sáng chế, chất đồng phân quang học của chúng, solvat của chúng, và muối được dụng của chúng.

[00164] Chi tiết về phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị có thể giống như được mô tả ở trên có đề cập đến được phẩm theo một khía cạnh của sáng chế.

[00165] Thuật ngữ "điều trị" như dùng trong bản mô tả này được dùng theo nghĩa là bao gồm điều trị, cải thiện, làm cho tốt hơn, hoặc quản lý bệnh.

[00166] Thuật ngữ "việc ngăn ngừa" hoặc "ngăn ngừa" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ việc ngăn ngừa bệnh, ví dụ như, ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn ở đối tượng mà có thể là có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn nhưng chưa trải qua hoặc thể hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh.

[00167] Thuật ngữ "đối tượng" hoặc "bệnh nhân" như dùng trong bản mô tả này dùng

để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, ví dụ như, chuột nhắt, chuột cống, động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, bò, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng và người.

[00168] Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn có tham chiếu đến các Ví Dụ và Ví Dụ Thí Nghiệm không làm giới hạn sáng chế dưới đây. Tuy nhiên, các Ví Dụ và Ví Dụ Thí Nghiệm này được dự định là để giúp cho hiểu sáng chế, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở đó theo nghĩa bất kỳ.

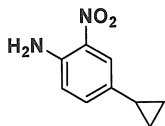
[00169] Các chữ viết tắt dùng trong mỗi Ví Dụ Điều Chế, phương pháp điều chế, và Ví dụ sau đây dùng để chỉ:

[00170] BINAP: (2, 2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl)

[00171] Pd(OAc)₂: paladi(II) axetat

[00172] Ví dụ 1: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol

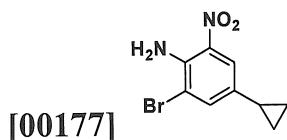
[00173] Bước 1) Điều chế 4-xyclopropyl-2-nitroanilin



[00174] Hòa tan 1,5 gam (g) (6,90 milimol (mmol)) 4-bromo-2-nitroanilin, 1,22 g (13,83 mmol) axit xyclopropylboronic, 4,5 g (20,70 mmol) kali photphat, 159 mg (0,69 mmol) paladi(II) axetat, và 543 mg (2,07 mmol) triphenylphosphin trong 12 mili lít (ml) toluen và 6 ml nước, và sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong ống kín trong thời gian 17 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, làm nguội sản phẩm thu được xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung từng giọt nước vào đó. Thực hiện quy trình chiết trên đó ba lần bằng cách sử dụng cloroform. Làm khô sản phẩm thu được bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng sắc ký lỏng áp suất trung bình (MPLC) (cloroform:metanol=100:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 880 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 72%.

[00175] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,65 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 1,83 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).

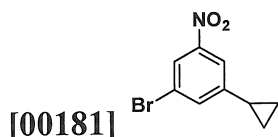
[00176] Bước 2) Điều chế 2-bromo-4-xyclopropyl-6-nitroanilin



[00178] Hòa tan 880 mg (4,94 mmol) 4-xyclopropyl-2-nitroanilin được điều chế trong Bước 1) trong 16 ml axit axetic, và bổ sung từ từ 922 mg (5,18 mmol) *N*-bromosuccinimit vào đó ở nhiệt độ 0°C. Khuấy sản phẩm thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, bổ sung từng giọt nước vào đó. Thực hiện quy trình chiết trên đó ba lần bằng cách sử dụng dietylete. Làm khô sản phẩm thu được bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và sau đó cô dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 1,24 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 98%.

[00179] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

[00180] Bước 3) Điều chế 1-bromo-3-xyclopropyl-5-nitrobenzen

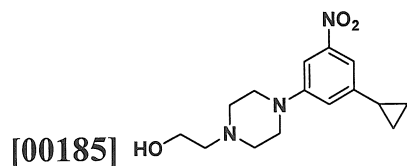


[00182] Hòa tan 1,24 g (4,82 mmol) 2-bromo-4-xyclopropyl-6-nitroanilin được điều chế trong Bước 2) trong 24 ml etanol. Tiếp đó, bổ sung từ từ 1,6 ml (30,39 mmol) axit sulfuric vào đó ở nhiệt độ 0°C. Để cho nhiệt độ của sản phẩm thu được tăng lên đến 60°C, và sau đó bổ sung từ từ 1,06 g (15,42 mmol) natri nitrit vào đó. Khuấy hỗn hợp này ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, làm nguội sản phẩm thu được xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung etyl axetat và nước vào đó. Lớp hữu cơ được tách ra từ đó, mà sau đó được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng cách sử dụng MPLC (etyl axetat:hexan=1:50 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 790 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất

68%.

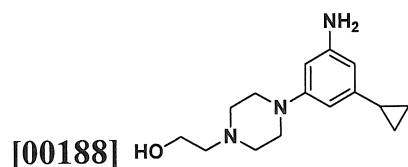
[00183] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 0,86 (m, 2H).

[00184] Bước 4) Điều chế 2-(4-(3-xyclopropyl-5-nitrophenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



[00186] Hòa tan 790 mg (3,26 mmol) 1-bromo-3-xyclopropyl-5-nitrobenzen được điều chế trong Bước 3), 637 mg (4,89 mmol) 1-(2-hydroethyl)piperazin, 300 mg (0,33 mmol) tris(đibenzylidenaxeton)dipaladi(0), 207 mg (0,33 mmol) BINAP, và 3,2 g (9,78 mmol) xesi cacbonat trong 6 ml 1,4-đioxan, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong ống kín trong thời gian 15 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, làm nguội sản phẩm thu được xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung từng giọt nước vào đó. Thực hiện quy trình chiết trên đó ba lần bằng cách sử dụng cloroform và metanol. Làm khô sản phẩm thu được bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng cách sử dụng MPLC (cloroform:metanol=10:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 234 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 24%.

[00187] Bước 5) Điều chế 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol

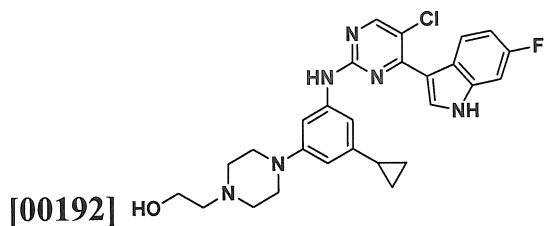


[00189] Hòa tan 220 mg (3,96 mmol) sắt và 0,03 ml (0,32 mmol) axit clohydric trong 4 ml etanol 50%. Khuấy hỗn hợp ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung từ từ 234 mg (0,79 mmol) 2-(4-(3-xyclopropyl-5-nitrophenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol được điều chế trong Bước 4) vào đó. Khuấy hỗn hợp này ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 1 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, để hỗn hợp nguội

xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó làm trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước. Thực hiện quy trình lọc trên đó bằng cách sử dụng bộ lọc xelit. Tiếp đó, thực hiện quy trình rửa trên đó bằng cách sử dụng cloroform và metanol. Lớp hữu cơ được tách ra từ đó, mà sau đó được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng MPLC (cloroform:metanol=8:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 152 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 74%.

[00190] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 5,90 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 0,76 (m, 2H), 0,51 (m, 2H).

[00191] Bước 6) Điều chế 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



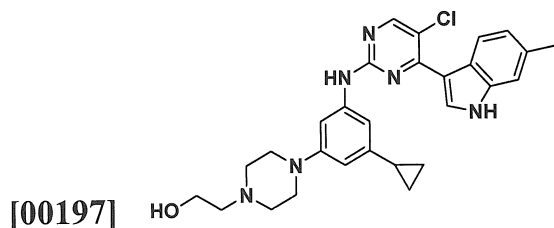
[00193] Hòa tan 50 mg (0,19 mmol) 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol được điều chế trong Bước 5), 54 mg (0,19 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1H-indol, và 36 mg (0,19 mmol) axit *p*-toluensulfonic monohydrat trong 1,2 ml 2-butanol. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong ống kín trong thời gian 3,5 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó, bổ sung cloroform, metanol, và natri hydro cacbonat bão hòa vào đó. Lớp hữu cơ được tách ra từ đó, mà sau đó được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng MPLC (cloroform:metanol=7:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 65 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 67%.

[00194] MS (ESI+, m/z): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00195] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,93 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,56 (m, 1H),

8,44 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

[00196] Ví dụ 2: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol

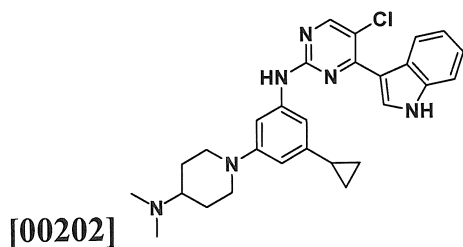


[00198] Thu được 72 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 89% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,18 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1H-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1H-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00199] MS (ESI+, m/z): 503 [M+H]⁺

[00200] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,76 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,38 (m, 3H), 7,22 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,51 (q, 2H), 3,03 (bs, 4H), 2,37 (m, 9H), 1,81 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

[00201] Ví dụ 3: 5-clo-N-(3-xyclopropyl-5-(4-(đimetyl-amino)piperidin-1-yl)phenyl)-4-(1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin



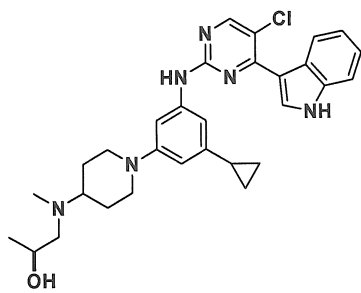
[00203] 48 mg hợp chất mong muốn thu được ở hiệu suất 58% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 44 mg (0,17 mmol) 1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)-N, N-đimetyl-piperidin-4-amin thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 51 mg (0,19 mmol) 3-(2,5-

diclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00204] MS (ESI+, m/z): 487 [M+H]⁺

[00205] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,90 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,65 (d, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,30 (d, 6H), 1,80 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

[00206] Ví dụ 4: (*S*)-1-((1-(3-((5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol



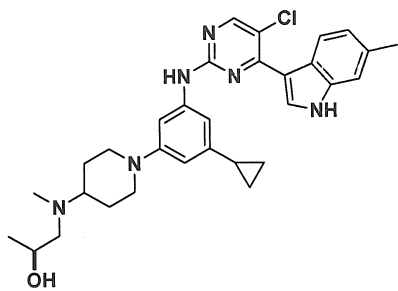
[00207] OH

[00208] Thu được 52 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 58% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,17 mmol) (*S*)-1-((1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 51 mg (0,19 mmol) 3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00209] MS (ESI+, m/z): 531 [M+H]⁺

[00210] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,91 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,18 (bs, 1H), 3,65 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 0,85 (m, 3H), 0,63 (m, 2H).

[00211] Ví dụ 5: (*S*)-1-((1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol



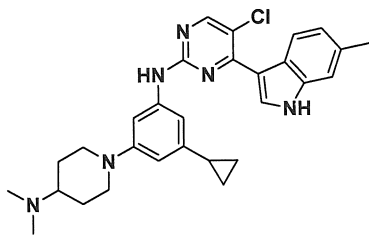
[00212]

[00213] Thu được 58 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 65% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,17 mmol) (*S*)-1-((1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 50 mg (0,18 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00214] MS (ESI⁺, m/z): 545 [M+H]⁺

[00215] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,75 (bs, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,39 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,18 (bs, 1H), 3,61 (m, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,02 (d, 6H), 0,86 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).

[00216] Ví dụ 6: 5-clo-*N*-(3-xyclopropyl-5-(4-(đimetylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin



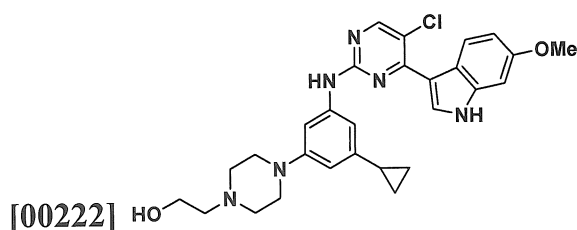
[00217]

[00218] Thu được 86 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 86% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 52 mg (0,20 mmol) 1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)-*N,N*-đimetyl piperidin-4-amin thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 61 mg (0,22 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00219] MS (ESI+, m/z): 501 [M+H]⁺

[00220] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,77 (bs, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,39 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,61 (d, 1H), 2,57 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (m, 6H), 1,79 (m, 3H), 1,47 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

[00221] Ví dụ 7: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metoxi-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol

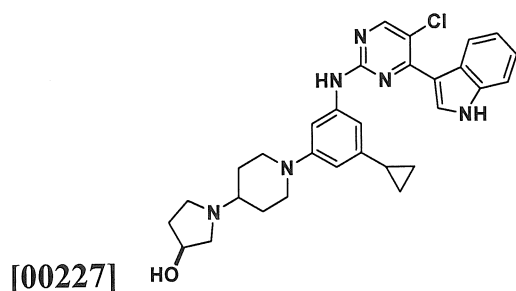


[00223] Thu được 5 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 6% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,17 mmol) 3-(2,5-điclopypyrimidin-4-yl)-6-metoxi-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopypyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00224] MS (ESI+, m/z): 519 [M+H]⁺

[00225] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,70 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,42 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,04 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

[00226] Ví dụ 8: (*S*)-1-(1-(3-((5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-3-ol



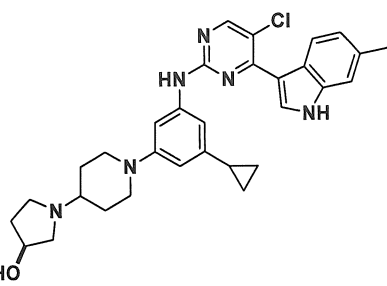
[00228] Thu được 68 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 76% theo cách về cơ bản

giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,17 mmol) (S)-1-(1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-3-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 51 mg (0,19 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00229] MS (ESI+, m/z): 529 [M+H]⁺

[00230] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,91 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,92 (bs, 1H), 4,20 (bs, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,54 (d, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,28 (s, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,70 (m, 4H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

[00231] Ví dụ 9: (S)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-3-ol



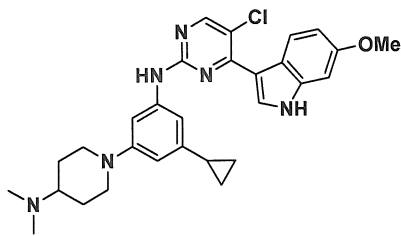
[00232] HO

[00233] Thu được 64 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 69% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,17 mmol) (S)-1-(1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-3-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 51 mg (0,18 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00234] MS (ESI+, m/z): 543 [M+H]⁺

[00235] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,77 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,45 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,92 (bs, 1H), 4,20 (bs, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,56 (d, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,87 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

[00236] Ví dụ 10: 5-clo-*N*-(3-xyclopropyl-5-(4-(đimetylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metoxi-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin



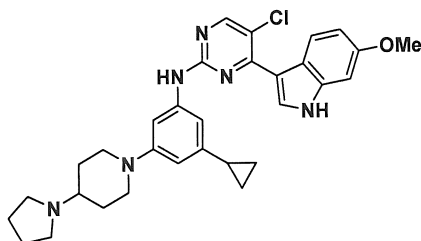
[00237]

[00238] Thu được 20 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 23% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 44 mg (0,17 mmol) 1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)-*N*, *N*-đimetyl piperidin-4-amin thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và 50 mg (0,17 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metoxi-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00239] MS (ESI+, *m/z*): 517 [M+H]⁺

[00240] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,70 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,41 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (d, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,84 (d, 2H), 0,61 (d, 2H).

[00241] Ví dụ 11: (*S*)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metoxi-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol



[00242] HO

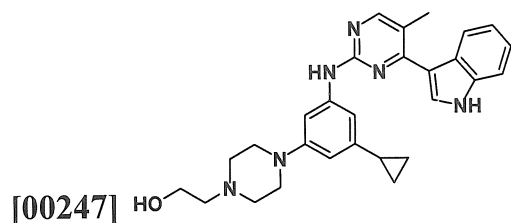
[00243] Thu được 9 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 10% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 51 mg (0,17 mmol) (*S*)-1-(1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 50 mg (0,17 mmol) 3-(2,5-

điclopyrimidin-4-yl)-6-metoxi-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00244] MS (ESI+, *m/z*): 559 [M+H]⁺

[00245] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,70 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,41 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,78 (brs, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,77 (d, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,83 (d, 2H), 0,60 (d, 2H).

[00246] Ví dụ 12: 2-(4-(3-((4-(1*H*-indol-3-yl)-5-metylpyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol

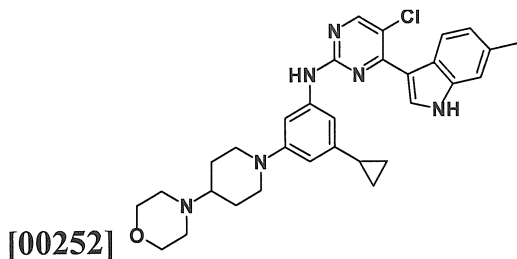


[00248] Thu được 60 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 67% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 51 mg (0,21 mmol) 3-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00249] MS (ESI+, *m/z*): 469 [M+H]⁺

[00250] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,69 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19-7,02 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,39 (m, 5H), 1,96 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).

[00251] Ví dụ 13: 5-clo-*N*-(3-xyclopropyl-5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin

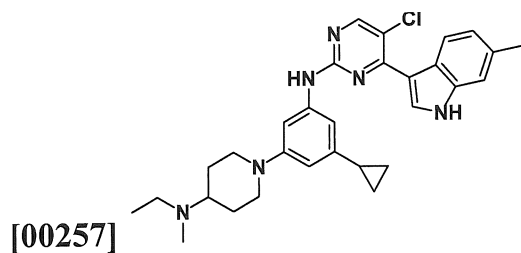


[00253] Thu được 100 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 56% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 100 mg (0,33 mmol) 3-xyclopropyl-5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)anilin thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 138 mg (0,50 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00254] MS (ESI+, *m/z*): 543 [M+H]⁺

[00255] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,76 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,50 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,57 (s, 6H), 2,60 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,40 (q, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

[00256] Ví dụ 14: 5-clo-*N*-(3-xyclopropyl-5-(4-(etyl(metyl)amino)piperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin

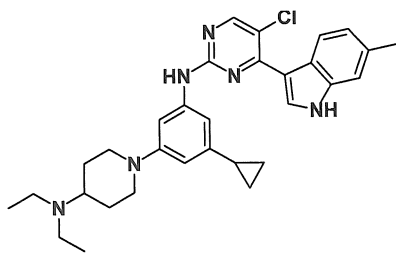


[00258] Thu được 50 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 30% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 90 mg (0,33 mmol) 1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)-*N*-etyl-*N*-metyl piperidin-4-amin thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 137 mg (0,49 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00259] MS (ESI+, *m/z*): 515 [M+H]⁺

[00260] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,76 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,45 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,62 (d, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,68 (d, 2H), 1,45 (q, 2H), 1,20 (m, 1H), 0,98 (t, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

[00261] Ví dụ 15: 5-clo-*N*-(3-xyclopropyl-5-(4-(đietylamin)piperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin



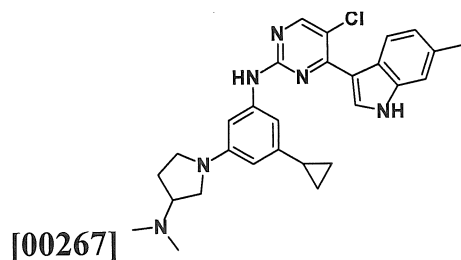
[00262]

[00263] Thu được 50 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 30% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 90 mg (0,31 mmol) 1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)-*N*, *N*-đimetylpyrrolidin-4-amin thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 131 mg (0,47 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00264] MS (ESI⁺, m/z): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00265] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,76 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,61 (d, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,45 (q, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,95 (t, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

[00266] Ví dụ 16: 5-clo-*N*-(3-xyclopropyl-5-(3-(đimetylamin)pyrrolidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin



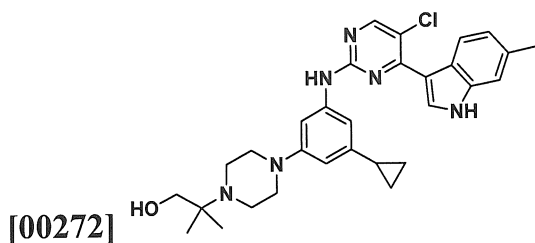
[00267]

[00268] Thu được 110 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 54% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 103 mg (0,42 mmol) 1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)-*N,N*-đimetylpyrrolidin-3-amin thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 120 mg (0,42 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00269] MS (ESI+, *m/z*): 487 [M+H]⁺

[00270] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,73 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,43 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,96 (m, 6H), 1,73 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

[00271] Ví dụ 17: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol

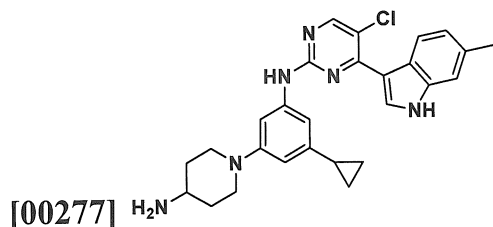


[00273] Thu được 36 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 29% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 67 mg (0,23 mmol) 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 70 mg (0,25 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00274] MS (ESI+, *m/z*): 531 [M+H]⁺

[00275] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,75 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,44 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 0,94 (s, 6H), 0,88 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

[00276] Ví dụ 18: *N*-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-xyclpropylphenyl)-5-clo-4-(6-metyl-1*H*-inđol-3-yl)pyrimidin-2-amin

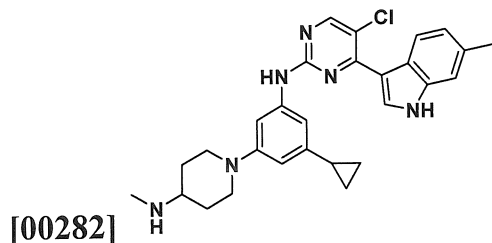


[00278] Thu được 32 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 29% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 76 mg (0,23 mmol) tert-butyl (1-(3-amino-5-xyclpropylphenyl)piperidin-4-yl)carbamate thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclpropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 70 mg (0,25 mmol) 3-(2,5-điclopypyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-inđol thay cho 3-(2,5-điclopypyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-inđol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00279] MS (ESI+, *m/z*): 473 [M+H]⁺

[00280] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,77 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,47 (m, 3H), 7,28 (s 1H), 7,19 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,82 (m, 3H), 1,54 (m, 3H), 0,90 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

[00281] Ví dụ 19: 5-clo-*N*-(3-xyclpropyl-5-(4-(metylamin)opiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1*H*-inđol-3-yl)pyrimidin-2-amin



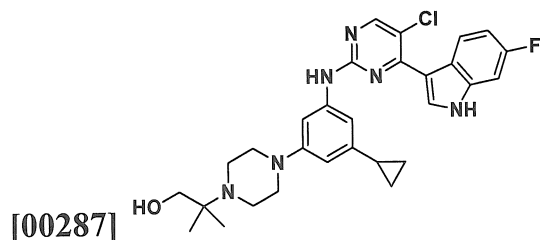
[00283] Thu được 11 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 10% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 79 mg (0,23 mmol) tert-butyl (1-(3-amino-5-)piperidin-4-yl)(metyl)carbamate thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclpropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol và sử dụng 70 mg (0,25 mmol) 3-(2,5-điclopypyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-inđol thay cho 3-(2,5-điclopypyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-

indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00284] MS (ESI+, m/z): 487 [M+H]⁺

[00285] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,75 (bs, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,46 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,63 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,81 (m, 3H), 1,23 (m, 2H), 0,86 (2H), 0,62 (2H).

[00286] Ví dụ 20: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol

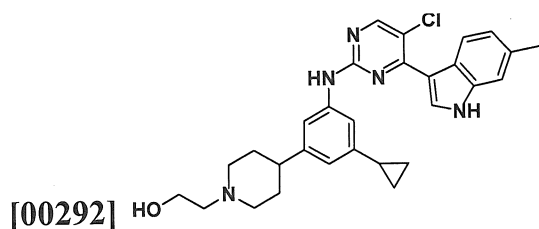


[00288] Thu được 30 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 33% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,17 mmol) 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00289] MS (ESI+, m/z): 535 [M+H]⁺

[00290] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,95 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,01 (bs, 4H), 2,60 (bs, 4H), 1,79 (m, 1H), 0,95 (s, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

[00291] Ví dụ 21: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-1-yl)etan-1-ol

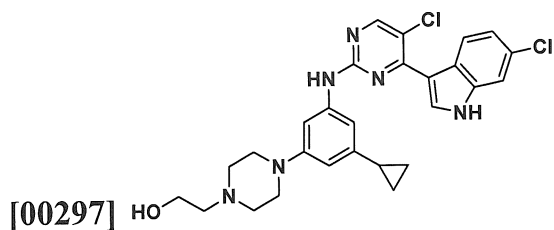


[00293] Thu được 7 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 6% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 64 mg (0,25 mmol) 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperidin-1-yl)etan-1-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 103 mg (0,37 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00294] MS (ESI+, m/z): 502 [M+H]⁺

[00295] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,78 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,49 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,23 (s, 2H), 0,91 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

[00296] Ví dụ 22: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



[00297]

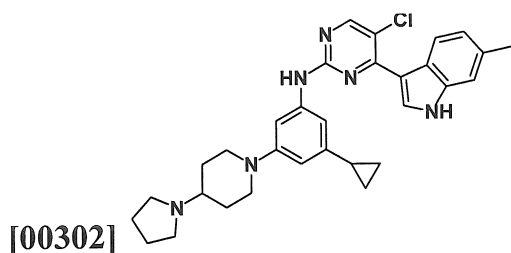
[00298] Thu được 84 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 59% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 88 mg (0,29 mmol) 6-clo-3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-clo-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00299] MS (ESI+, m/z): 532 [M+H]⁺

[00300] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,99 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,41 (t, 1H), 3,51 (q, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,46 (s, 4H), 2,40 (t, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

[00301] Ví dụ 23: 5-clo-*N*-(3-xyclopropyl-5-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-

yl)phenyl)-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin

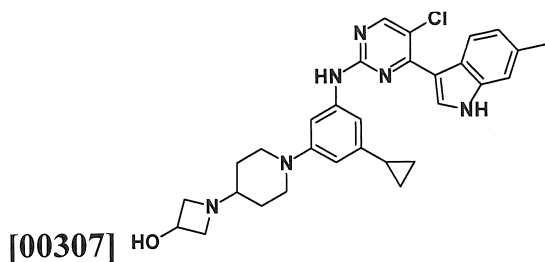


[00303] Thu được 135 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 73% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 100 mg (0,35 mmol) 3-xyclopropyl-5-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)anilin thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 146 mg (0,53 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00304] MS (ESI+, *m/z*): 527 [M+H]⁺

[00305] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,76 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,45 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,53 (d, 2H), 3,34 (m, 7H), 2,42 (s, 3H), 1,85 (m, 3H), 1,69 (s, 4H), 1,43 (d, 2H), 0,86 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

[00306] Ví dụ 24: 1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)azetidin-3-ol

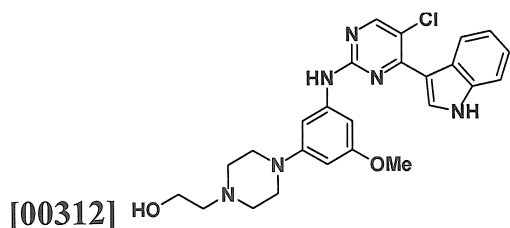


[00308] Thu được 130 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 71% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 100 mg (0,35 mmol) 1-(1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)azetidin-3-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 145 mg (0,52 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00309] MS (ESI+, m/z): 529 [M+H]⁺

[00310] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,77 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,47 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,27 (brs, 1H), 3,73 (m, 5H), 2,72 (m, 5H), 1,90 (m, 3H), 1,31 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

[00311] Ví dụ 25: 2-(4-(3-((5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxyphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol

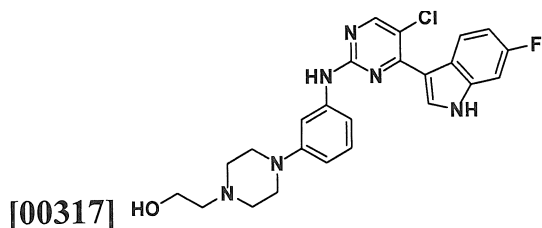


[00313] Thu được 25 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 27% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 48 mg (0,19 mmol) 2-(4-(3-amino-5-metoxyphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xypropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 56 mg (0,21 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00314] MS (ESI+, m/z): 479 [M+H]⁺

[00315] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,87 (bs, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,46 (m, 2H).

[00316] Ví dụ 26: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



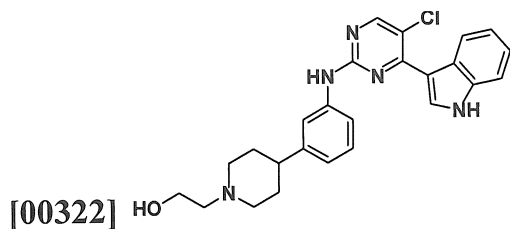
[00318] Thu được 23 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 28 % theo cách về cơ bản

giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,177 mmol) 2-(4-(3-aminophenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00319] MS (ESI+, m/z): 467 [M+H]⁺

[00320] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,93 (bs, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,53 (q, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,41 (t, 2H).

[00321] Ví dụ 27: 2-(4-(3-((5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)piperidin-1-yl)etan-1-ol

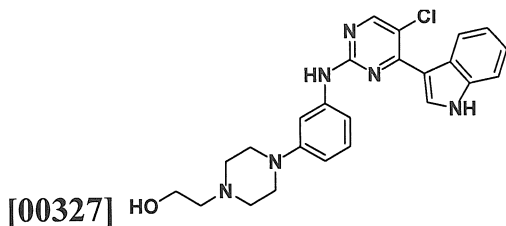


[00323] Thu được 20 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 25% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 40 mg (0,18 mmol) 2-(4-(3-aminophenyl)piperidin-1-yl)etan-1-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 53 mg (0,20 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00324] MS (ESI+, m/z): 448 [M+H]⁺

[00325] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,92 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,25 (q, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,41 (bs, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,61 (m, 4H).

[00326] Ví dụ 28: 2-(4-(3-((5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol

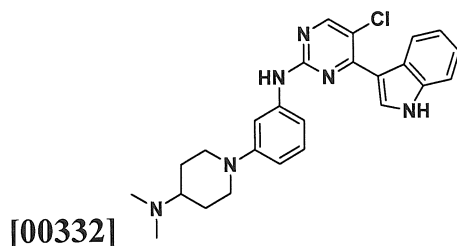


[00328] Thu được 33 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 39% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 42 mg (0,19 mmol) 2-(4-(3-aminophenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol thay cho 22-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 55 mg (0,21 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00329] MS (ESI+, *m/z*): 449 [M+H]⁺

[00330] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,88 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,57 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,38 (m, 2H).

[00331] Ví dụ 29: 5-clo-*N*-(3-(4-(đimetylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin



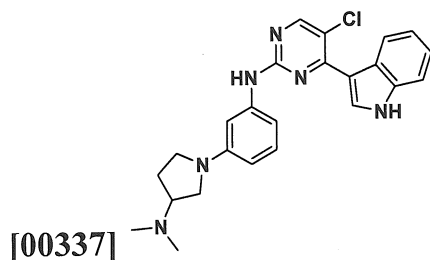
[00333] Thu được 47 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 66% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 35 mg (0,16 mmol) 1-(3-aminophenyl)-*N*, *N*-đimetyl piperidin-4-amin thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 48 mg (0,18 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00334] MS (ESI+, *m/z*): 447 [M+H]⁺

[00335] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,90 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,58 (d, 1H),

8,44 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,12 (q, 2H), 6,59 (dd, 1H), 3,61 (m, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,78 (d, 2H), 1,44 (m, 2H).

[00336] Ví dụ 30: 5-clo-*N*-(3-(3-(đimethylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin

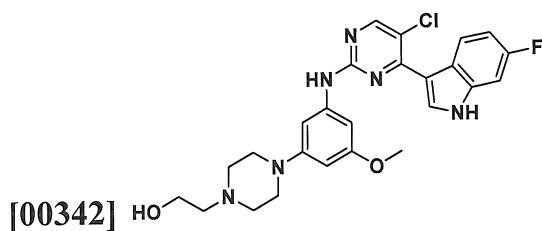


[00338] Thu được 26 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 38% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 33 mg (0,16 mmol) (*S*)-1-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)-*N,N*-đimethylpyrrolidin-3-amin thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 48 mg (0,18 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00339] MS (ESI+, *m/z*): 473 [M+H]⁺

[00340] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,88 (bs, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,94 (t, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,73 (m, 1H).

[00341] Ví dụ 31: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxypheyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



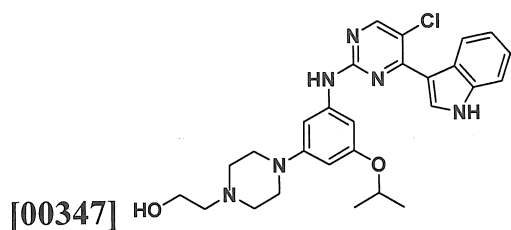
[00343] Thu được 40 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 50% theo cách về cơ bản

giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 40 mg (0,16 mmol) 2-(4-(3-amino-5-metoxyphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00344] MS (ESI+, m/z): 497 [M+H]⁺

[00345] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,95 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,50 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 4,43 (t, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,52 (q, 2H), 3,06 (bs, 4H), 2,49 (bs, 4H), 2,40 (t, 2H).

[00346] Ví dụ 32: 2-(4-(3-((5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-isopropoxyphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



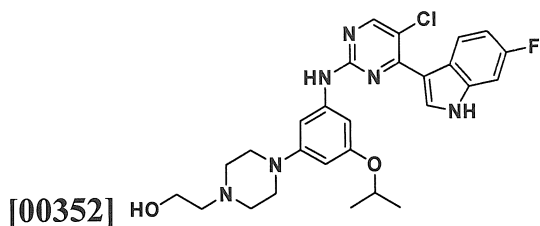
[00347]

[00348] Thu được 61 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 67% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,18 mmol) 2-(4-(3-amino-5-isopropoxyphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 54 mg (0,20 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00349] MS (ESI+, m/z): 507 [M+H]⁺

[00350] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,87 (bs, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,48 (m, 5H), 1,20 (m, 6H).

[00351] Ví dụ 33: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-isopropoxyphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



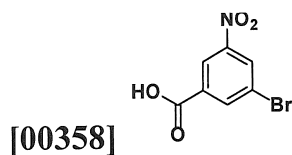
[00353] Thu được 74 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 78% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,18 mmol) 2-(4-(3-amino-5-isopropoxyphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol thay cho 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol trong Bước 6) của Ví dụ 1.

[00354] MS (ESI+, m/z): 525 [M+H]⁺

[00355] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,91 (bs, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,97 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,48 (m, 3H), 1,17 (m, 6H).

[00356] Ví dụ 34: 5-clo-*N*-(3-xyclopropyl-5-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-4-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin

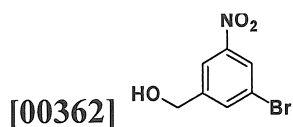
[00357] Bước 1) Điều chế axit 3-bromo-5-nitrobenzoic



[00359] Hòa tan 11,2 g (67 mmol) axit 3-nitrobenzoic trong 30 ml axit sulfuric đặc (conc.) (H₂SO₄), và nâng nhiệt độ lên 60°C. Bổ sung 14,3 g (80,4 mmol) *N*-bromosuccinimit vào đó ba lần trong thời gian 15 phút. Sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, bổ sung nước đá vào hỗn hợp phản ứng. Lọc chất rắn thu được, và sau đó làm khô ở nhiệt độ 50°C trong lò trong thời gian 12 giờ để bằng cách đó thu được 16,4 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 99%.

[00360] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

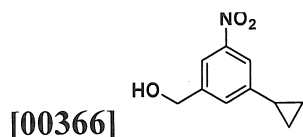
[00361] Bước 2) Điều chế (3-bromo-5-nitrophenyl)metanol



[00363] Hòa tan 4,0 g (16,3 mmol) axit 3-bromo-5-nitrobenzoic được điều chế trong Bước 1) trong 25 ml THF, và hạ nhiệt độ xuống 0°C. Bổ sung từ từ từng giọt 32,5 ml (65,2 mmol) boran-đimetyl sulfua (2,0 M trong THF) vào đó trong thời gian 45 phút. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ, và sau đó khuấy ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1,5 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, làm nguội sản phẩm thu được xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung từng giọt natri hydro cacbonat bão hòa vào đó. Thực hiện quy trình chiết trên đó ba lần bằng cách sử dụng etyl axetat, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (clometylen:metanol=10:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 3,0 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 80%.

[00364] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,63 (s, 2H).

[00365] Bước 3) Điều chế (3-xyclopropyl-5-nitrophenyl)metanol

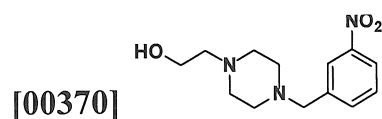


[00367] Hòa tan 5 g (22,93 mmol) (3-bromo-5-nitrophenyl)metanol được điều chế trong Bước 2), 5,9 g (68,80 mmol) axit xyclopropylboronic, 514 mg (2,29 mmol) Pd(OAc) $_2$, 14,6 g (68,80 mmol) -kali photphat, và 1,8 g (6,88 mmol) triphenylphosphin trong 75 ml dung môi hỗn hợp của toluen và H $_2$ O (ở tỉ lệ 2:1), và sau đó sục bằng nitơ trong thời gian 5 phút để loại bỏ khí. Bịt kín hỗn hợp phản ứng, và nâng nhiệt độ lên 100°C, sau đó khuấy ở dòng hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, làm nguội dung dịch hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và lọc dung dịch hỗn hợp bằng cách sử dụng bộ lọc xelit. Rửa lớp xelit bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách khỏi dung dịch hỗn hợp, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng sắc

ký cột (ethyl axetat:hexan=1:10 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 1,25 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 50%.

[00368] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,07 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

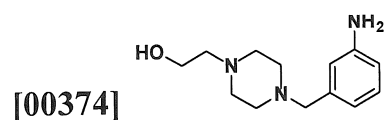
[00369] Bước 4) Điều chế 2-(4-(3-nitrobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



[00371] Hòa tan 1,0 g (6,53 mmol) (3-xyclopropyl-5-nitrophenyl)metanol được điều chế trong Bước 3) trong 44 ml dung môi (THF:nước=10:1). Tiếp đó, bổ sung 0,52 g (13,06 mmol) natri hydroxit và 1,6 g (8,49 mmol) *p*-toluensulfonyl clorua vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, bổ sung từng giọt nước vào đó. Thực hiện quy trình chiết trên đó ba lần bằng cách sử dụng ethyl axetat, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được trong 20 ml *N, N*-dimetyl formamit, và sau đó, bổ sung 1,33 g (9,60 mmol) kali cacbonat (K_2CO_3) và 0,75 g (5,76 mmol) 2-(piperazin-1-yl)etan-1-ol vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, làm nguội dung dịch hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung từng giọt ethyl axetat và nước vào đó. Chiết lớp hữu cơ từ đó, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (clometylen:metanol=30:1 (thể tích/thể tích⁺)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 602 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 47%.

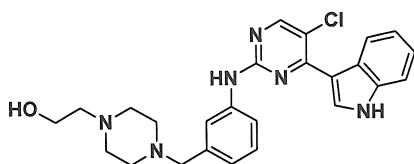
[00372] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 4,33 (t, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,34 (m, 10H).

[00373] Bước 5) Điều chế 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



[00375] Bổ sung etanol 50% vào bột sắt (Fe), và bổ sung từ từ từng giọt HCl đặc vào đó. Sau đó khuấy hỗn hợp ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ để hoạt hóa hỗn hợp. Bổ sung 602 mg (2,27 mmol) 2-(4-(3-nitrobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol được điều chế trong Bước 4) vào hỗn hợp sắt đã hoạt hóa, sau đó khuấy ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, thực hiện quy trình lọc trên đó bằng cách sử dụng bộ lọc xelit. Bổ sung từng giọt dung dịch hỗn hợp của cloroform và 2-propanol (3:1) và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa vào dịch lọc. Lớp hữu cơ được tách khỏi dung dịch hỗn hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 330 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 62%.

[00376] Bước 6) Điều chế 2-(4-(3-((5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)benzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



[00377]

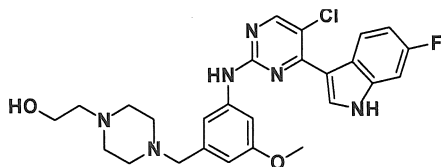
[00378] Hòa tan 45 mg (0,19 mmol) 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol được điều chế trong Bước 5) và 50 mg (0,19 mmol) 3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol (được điều chế theo WO 2013-014448) trong 2-butanol, và bổ sung 36 mg (0,19 mmol) *p*-toluensulfonat (*p*-TsOH) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung từng giọt dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa vào đó, sau đó là quy trình chiết bằng cách sử dụng clometylen trong 2 lần. Rửa lớp hữu cơ đã chiết bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (cloroform:metanol=9:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 31 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 35%.

[00379] MS (ESI+, *m/z*): 463 [M+H]⁺

[00380] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,89 (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,32

(m, 1H), 3,66 (m, 5H), 2,34 (m, 9H).

[00381] Ví dụ 35: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxibenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



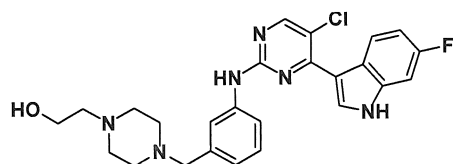
[00382]

[00383] Thu được 79 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 59% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 63 mg (0,24 mmol) 2-(4-(3-amino-5-metoxibenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 68 mg (0,24 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00384] MS (ESI+, m/z): 511 [M+H]⁺

[00385] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,96 (bs, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,35 (t, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 2,32 (m, 10H).

[00386] Ví dụ 36: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)benzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



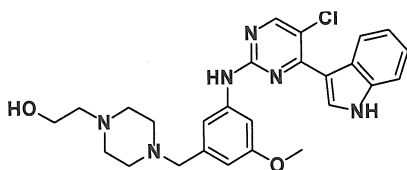
[00387]

[00388] Thu được 53 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 52% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 59 mg (0,21 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00389] MS (ESI+, m/z): 481 [M+H]⁺

[00390] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,94 (bs, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,46 (m, 5H), 2,32 (m, 9H).

[00391] Ví dụ 37: 2-(4-(3-((5-chloro-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxibenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



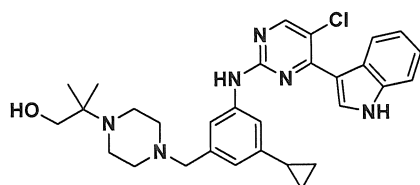
[00392]

[00393] Thu được 44 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 47% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,19 mmol) 2-(4-(3-amino-5-metoxibenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00394] MS (ESI+, m/z): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00395] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,89 (bs, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,48 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,40 (m, 5H), 2,32 (m, 9H).

[00396] Ví dụ 38: 2-(4-(3-((5-chloro-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol



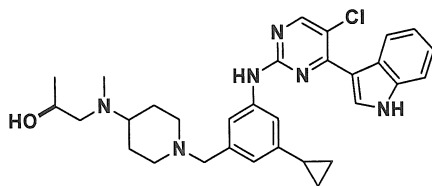
[00397]

[00398] Thu được 31 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 45% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 40 mg (0,13 mmol) 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00399] MS (ESI+, m/z): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00400] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,92 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,24 (bs, 2H), 2,33 (bs, 4H), 1,85 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 0,92 (m, 10H), 0,61 (m, 2H).

[00401] Ví dụ 39: (*S*)-1-((1-(3-((5-chloro-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xylopropylbenzyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol



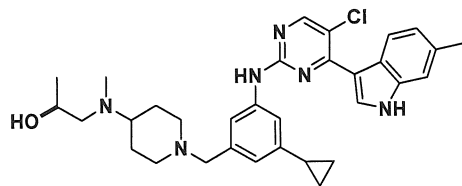
[00402]

[00403] Thu được 26 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 30% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,16 mmol) (*S*)-1-((1-(3-amino-5-xylopropylbenzyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00404] MS (ESI+, m/z): 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00405] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,94 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,66 (bs, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,81 (d, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,48 (m, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,02 (d, 3H), 0,91 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

[00406] Ví dụ 40: (*S*)-1-((1-(3-((5-chloro-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xylopropylbenzyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol



[00407]

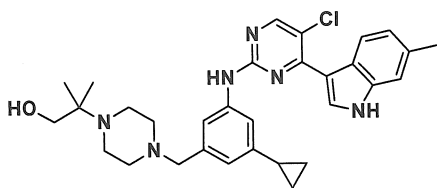
[00408] Thu được 67 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 75% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,16 mmol) (*S*)-1-((1-(3-amino-5-xylopropylbenzyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol thay

cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và 48 mg (0,17 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00409] MS (ESI+, *m/z*): 559 [M+H]⁺

[00410] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,78 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,47 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,85 (bs, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,82 (d, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,86 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,51 (m, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,03 (d, 3H), 0,91 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

[00411] Ví dụ 41: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol



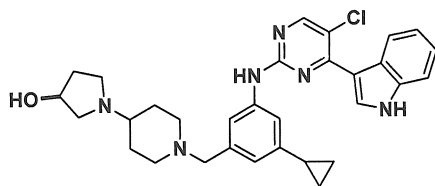
[00412]

[00413] Thu được 40 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 52% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 43 mg (0,14 mmol) 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và 43 mg (0,16 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00414] MS (ESI+, *m/z*): 545 [M+H]⁺

[00415] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,77 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,46 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 0,91 (m, 8H), 0,62 (m, 2H).

[00416] Ví dụ 42: (*S*)-1-(1-(3-((5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol



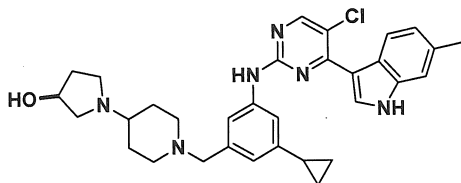
[00417]

[00418] Thu được 60 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 69% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,16 mmol) (*S*)-1-(1-(3-amino-5-cyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00419] MS (ESI⁺, m/z): 543 [M+H]⁺

[00420] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,94 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,12 (m, 2H), 2,71 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,33 (m, 4H), 0,90 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

[00421] Ví dụ 43: (*S*)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-cyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol



[00422]

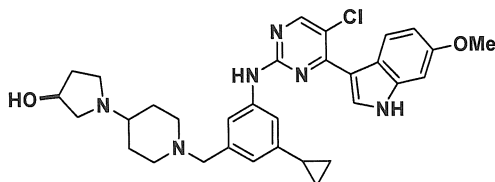
[00423] Thu được 50 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 56% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 50 mg (0,16 mmol) (*S*)-1-(1-(3-amino-5-cyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và 47 mg (0,17 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00424] MS (ESI⁺, m/z): 557 [M+H]⁺

[00425] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,78 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,47 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,17 (d, 2H), 2,72 (t, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (d, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,70 (m, 2H),

1,60 (m, 1H), 1,33 (m, 4H), 0,90 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).

[00426] Ví dụ 44: (S)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metoxi-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-3-ol



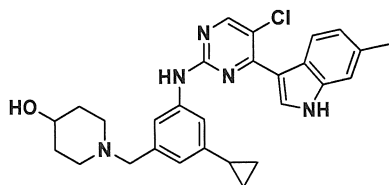
[00427]

[00428] Thu được 29 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 30% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 54 mg (0,17 mmol) (S)-1-(1-(3-amino-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-3-ol thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và 50 mg (0,17 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metoxi-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00429] MS (ESI+, *m/z*): 573 [M+H]⁺

[00430] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,71 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,49 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 0,95 (m, 4H), 0,90 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

[00431] Ví dụ 45: 1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-ol



[00432]

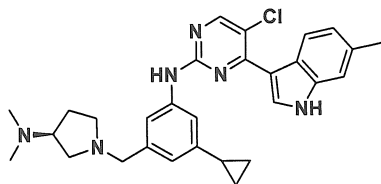
[00433] Thu được 100 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 88% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 57 mg (0,23 mmol) 1-(3-amino-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-ol thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và 96 mg (0,35 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay

cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00434] MS (ESI+, *m/z*): 488 [M+H]⁺

[00435] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,82 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,53 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,72 (d, 2H), 1,41 (d, 2H), 0,92 (m, 2H), 0,65 (d, 2H).

[00436] Ví dụ 46: (*S*)-5-clo-*N*-(3-xyclopropyl-5-((3-(đimetylaminopyrrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin



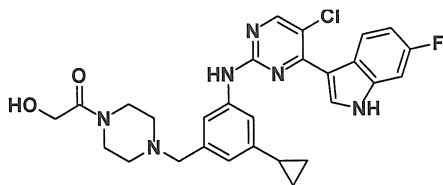
[00437]

[00438] Thu được 180 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 96% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 100 mg (0,37 mmol) (*S*)-1-(3-amino-5-xyclopropylbenzyl)-*N*, *N*-đimetylpyrrolidin-3-amin thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 153 mg (0,55 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00439] MS (ESI+, *m/z*): 501 [M+H]⁺

[00440] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,83 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,52 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,65 (t, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,09 (t, 1H), 0,93 (d, 2H), 0,65 (d, 2H).

[00441] Ví dụ 47: 1-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxyetan-1-on



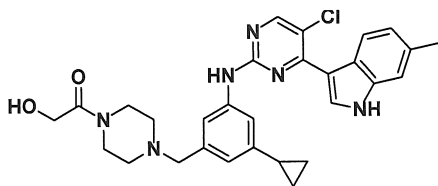
[00442]

[00443] Thu được 19 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 19% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 53 mg (0,18 mmol) 1-(4-(3-amino-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)2-hydroxyetan-1-on thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 51 mg (0,18 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-flo-1H-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1H-indol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00444] MS (ESI⁺, m/z): 535 [M+H]⁺

[00445] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,95 (bs, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,40 (bs, 4H), 3,28 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 0,83 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).

[00446] Ví dụ 48: 1-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxyetan-1-on



[00447]

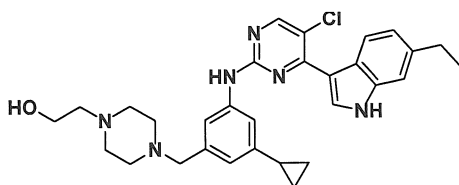
[00448] Thu được 31 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 32% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 53 mg (0,18 mmol) 1-(4-(3-amino-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)2-hydroxyetan-1-on thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 56 mg (0,20 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00449] MS (ESI⁺, m/z): 531 [M+H]⁺

[00450] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,77 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,47 (m, 3H),

7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,40 (s, 4H), 3,27 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

[00451] Ví dụ 49: 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-etyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol



[00452]

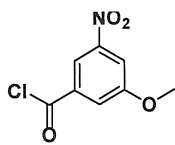
[00453] Thu được 70 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 65% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 35, ngoại trừ việc sử dụng 56 mg (0,20 mmol) 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol thay cho 2-(4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol, và sử dụng 84 mg (0,30 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-etyl-1*H*-indol thay cho 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-1*H*-indol trong Bước 6) của Ví dụ 35.

[00454] MS (ESI+, *m/z*): 531 [M+H]⁺

[00455] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,78 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,48 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,35 (t, 1H), 3,45 (q, 2H), 2,72 (q, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,24 (t, 4H), 0,91 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

[00456] Ví dụ 50: (3-((5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxypheyl)(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metanon

[00457] Bước 1) Điều chế 3-metoxi-5-nitrobenzoyl clorua

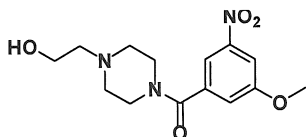


[00458]

[00459] Hòa tan 1,0 g (5,07 mmol) 3-metoxi-5-nitrobenzoat trong 10 ml điclometan. Bổ sung 0,9 ml (10,14 mmol) oxalyl clorua và từ 3 đến 4 giọt *N, N*-dimetylformamit

vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được 1,09 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 99%.

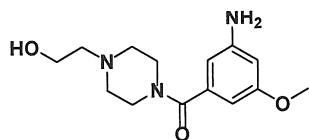
[00460] Bước 2) (4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)(3-metoxi-5-nitrophenyl)metanon



[00461]

[00462] Hòa tan 1,09 g (5,06 mmol) 3-metoxi-5-nitrobenzoyl clorua được điều chế trong Bước 1) và 2,0 g (15,18 mmol) 2-(piperazin-1-yl)etan-1-ol, và 2,1 ml (15,18 mmol) triethylamin trong 10 ml điclorometan, và sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, bổ sung từng giọt nước và cloroform vào đó. Lớp hữu cơ được tách ra từ đó và rửa bằng nước 2 lần. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng MPLC (cloroform:metanol=20:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 1,08 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 69%.

[00463] Bước 3) (3-amino-5-metoxiphenyl)(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metanon



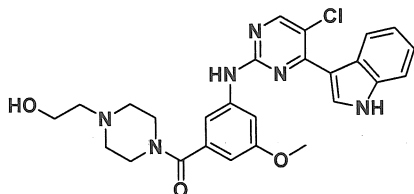
[00464]

[00465] Hòa tan 975 mg (17,46 mmol) sắt và 0,12 ml (1,40 mmol) axit clohydric trong 12 ml etanol 50%. Khuấy hỗn hợp ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung từ từ 1,08 g (3,49 mmol) (4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)(3-metoxi-5-nitrophenyl)metanon được điều chế trong Bước 2) vào đó. Khuấy hỗn hợp này ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 1 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó làm trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước. Thực hiện quy trình lọc trên đó bằng cách sử dụng bộ lọc xelit. Tiếp đó, thực hiện quy trình rửa trên đó bằng cách sử dụng

cloroform và metanol. Lớp hữu cơ được tách ra từ đó, mà sau đó được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng cách sử dụng MPLC (cloroform:metanol=8:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 806 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 83%.

[00466] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 6,13 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,23 (bs, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,49 (m, 4H), 2,38 (m, 6H).

[00467] Bước 4) (3-((5-clo-4-(1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxyphenyl)(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metanon



[00468]

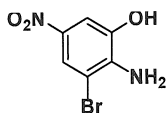
[00469] Hòa tan 53 mg (0,19 mmol) (3-amino-5-metoxyphenyl)(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metanon được điều chế trong Bước 3), 50 mg (0,19 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1H-indol, và 36 mg (0,19 mmol) axit *p*-toluensulfonic monohydrat trong 1,2 ml 2-butanol. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong ống kín trong thời gian 17 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó, bổ sung cloroform, metanol, và natri hydro cacbonat bão hòa vào đó. Lớp hữu cơ được tách ra từ đó, mà sau đó được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng cách sử dụng MPLC (cloroform:metanol=7:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 25 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 26%.

[00470] MS (ESI+, m/z): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00471] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,93 (bs, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,46-3,34 (m, 6H), 2,46 (m, 6H).

[00472] Ví dụ 51: 1-(2-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenoxy)etyl)piperidin-4-ol

[00473] Bước 1) 2-amino-3-bromo-5-nitrophenol

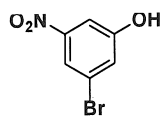


[00474]

[00475] Bổ sung từ từ 25 g (162 mmol) 2-amino-5-nitrophenol được hòa tan trong 1,0 l axetonitril, và 28,8 g (170 mmol) *N*-bromosuccinimit vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và loại bỏ dung môi khỏi đó dưới áp suất giảm. Khuấy sản phẩm thu được trong dung dịch hỗn hợp của etyl axetat và hexan (1:1). Chất rắn thu được trải qua quy trình lọc để bằng cách đó thu được 31,5 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 83%.

[00476] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,66 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,15 (s, 2H).

[00477] Bước 2) Điều chế 3-bromo-5-nitrophenol



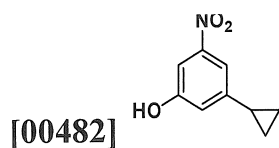
[00478]

[00479] Hòa tan 75,6 g (0,32 mmol) 2-amino-3-bromo-5-nitrophenol được điều chế trong Bước 1) trong 1,5 l etanol. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ -10°C. Bổ sung 62,3 ml (1,17 mmol) axit sulfuric vào đó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến -2°C trong thời gian 30 phút. Nâng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng lên 50°C, và bổ sung từ từ natri nitrit vào đó trong thời gian 30 phút. Nâng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng lên 80°C, và khuấy hỗn hợp ở dòng hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi khỏi đó dưới áp suất giảm, và bổ sung từng giọt nước và etyl axetat vào đó. Chiết lớp hữu cơ từ đó ba lần, và sau đó rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh

chế phần cạn thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (etyl axetat:hexan=0,5:10 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 60 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 85%.

[00480] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 1H).

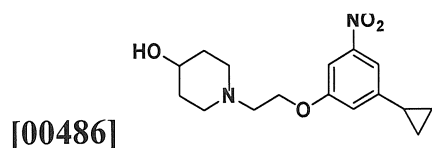
[00481] Bước 3) Điều chế 3-xyclo-5-nitrophenol



[00483] Hòa tan 3,0 g (13,76 mmol) 3-bromo-5-nitrophenol được điều chế trong Bước 2), 3,54 g (41,28 mmol) axit xyclopropylboronic, 8,8 g (41,28 mmol) kali photphat, 310 mg (1,38 mmol) paladi(II) axetat, và 1,1 g (4,13 mmol) triphenylphosphin trong hỗn hợp của 30 ml toluen và 15 ml nước, sau đó khuấy ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và lọc hỗn hợp bằng cách sử dụng bộ lọc xelit. Rửa sản phẩm thu được bằng cloroform. Lớp hữu cơ được tách ra từ đó, rửa bằng nước 2 lần, và làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cạn thu được bằng cách sử dụng MPLC (cloroform:metanol=20:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 1,52 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 62%.

[00484] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,32 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 1,99 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

[00485] Bước 4) Điều chế 1-(2-(3-xyclopropyl-5-nitrophenoxy)etyl)piperidin-4-ol

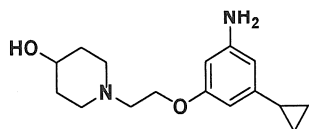


[00487] Hòa tan 500 mg (2,79 mmol) 3-xyclo-5-nitrophenol được điều chế trong Bước 3) và 0,37 ml (4,19 mmol) 1,2-đibromoetan trong 7 ml axetonitril, sau đó bổ sung 2,7 g

(8,37 mmol) xesi cacbonat. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, bổ sung từng giọt nước và etyl axetat vào đó. Chiết lớp hữu cơ từ đó, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được trong 10 ml axetonitril, sau đó bổ sung 544 mg (5,38 mmol) 4-hydroxypiperidin và 745 mg (5,38 mmol) kali cacbonat. Nâng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng lên 90°C, và khuấy hỗn hợp ở dòng hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, bổ sung từng giọt nước và etyl axetat vào đó. Lớp hữu cơ được tách ra từ đó và rửa bằng nước 2 lần. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (điclorometan:metanol=10:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 464 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 56%.

[00488] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,47 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,52 (s, 1), 4,13 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,09 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 0,79 (m, 2H).

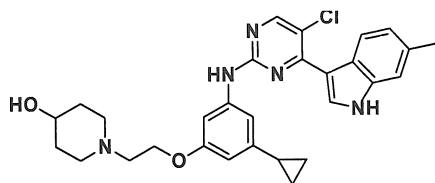
[00489] Bước 5) Điều chế 1-(2-(3-amino-5-xyclopropylphenoxy)etyl)piperidin-4-ol



[00490]

[00491] Hòa tan 464 mg (1,51 mmol) 1-(2-(3-xyclopropyl-5-nitrophenoxy)etyl)piperidin-4-ol được điều chế trong Bước 4) trong 10 ml metanol, sau đó bổ sung 50 mg (10%) Pd/C. Dưới khí hydro, khuấy hỗn hợp trong thời gian 3 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, thực hiện quy trình lọc trên đó bằng cách sử dụng bộ lọc xelit, và loại bỏ dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được 429 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 99%.

[00492] Bước 6) Điều chế 1-(2-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenoxy)etyl)piperidin-4-ol



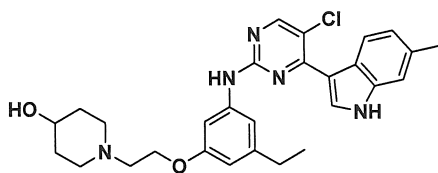
[00493]

[00494] Hòa tan 100 mg (0,36 mmol) 1-(2-(3-amino-5-(cyclopropylphenoxy)ethyl)piperidin-4-ol được điều chế trong Bước 5) và 151 mg (0,54 mmol) 3-(2,5-điclopyrimidin-4-yl)-6-metyl-1*H*-indol trong 2-butanol, sau đó bổ sung 103 mg (0,54 mmol) *p*-TsOH vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 3 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung từng giọt dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa vào đó, sau đó là quy trình chiết bằng cách sử dụng clometylen trong 2 lần. Rửa lớp hữu cơ đã chiết bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (cloroform:metanol=9:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 105 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 56%.

[00495] MS (ESI+, *m/z*): 518 [M+H]⁺

[00496] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,77 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,48 (m, 3H), 7,29 (d, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,93 (t, 2H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,67 (d, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

[00497] Ví dụ 52: 1-(2-(3-((5-chloro-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino-5-etylphenoxy)ethyl)piperidin-4-ol



[00498]

[00499] Thu được 150 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 79% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 51, ngoại trừ việc sử dụng 100 mg (0,38 mmol) 1-2-(3-amino-5-etylphenoxy)ethyl)piperidin-4-ol thay cho 1-(2-(3-amino-5-

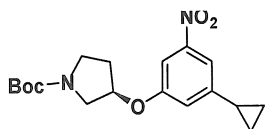
xyclopropylphenoxy)ethyl)piperidin-4-ol trong Bước 6) của Ví dụ 51.

[00500] MS (ESI+, m/z): 518 [M+H]⁺

[00501] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,77 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,48 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).

[00502] Ví dụ 53: (*R*)-2-(3-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenoxy)pyrrolidin-1-yl)etan-1-ol

[00503] Bước 1) Điều chế turt-butyl (*R*)-3-(3-xyclopropyl-5-nitrophenoxy)pyrrolidin-1-carboxylat

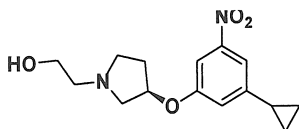


[00504]

[00505] Hòa tan 3,0 g (16,74 mmol) 3-xyclo-5-nitrophenol được điều chế trong Bước 3) của Ví dụ 51, 5,3 g (20,09 mmol) turt-butyl (*S*)-3-((metylsulfonyl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat, và 11,0 g (33,49 mmol) xesi cacbonat trong 80 ml *N, N*-đimetylformamit, sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 14 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, làm nguội sản phẩm thu được xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung từng giọt nước và etyl axetat vào đó. Chiết lớp hữu cơ từ đó, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (cloroform:metanol=9:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 3,9 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 67%.

[00506] Bước 2) Điều chế (*R*)-2-(3-(3-xyclopropyl-5-nitrophenoxy)pyrrolidin-yl)etan-1-ol

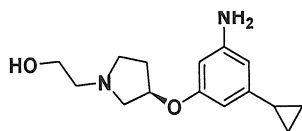
[00507]



[00508] Hòa tan 3,9 g (11,19 mmol) turt-butyl (*R*)-3-(3-xyclopropyl-5-nitrophenoxy)pyrrolidin-1-carboxylat được điều chế trong Bước 1) trong 40 ml điclometan, sau đó bổ sung từng giọt 12 ml axit trifloaxetic vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, cô dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được, 1,65 ml (22,38 mmol) bromoetanol, và 8,6 ml (61,55 mmol) trietylamin trong 30 ml *N, N*-đimetylformamit. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, làm nguội sản phẩm thu được xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung từng giọt nước và etyl axetat vào đó. Lớp hữu cơ được tách ra từ đó và rửa bằng nước 2 lần. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan, sau đó loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột (điclometan:metanol=20:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 1,8 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 55%.

[00509] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,47 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,77 (m, 2H).

[00510] Bước 3) Điều chế (*R*)-2-(3-(3-amino-5-xyclopropylphenoxy)pyrrolidin-yl)etan-1-ol



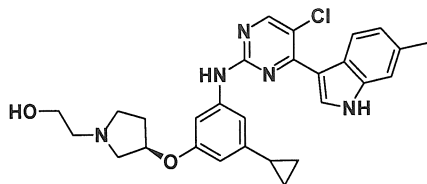
[00511]

[00512] Hòa tan 1,7 g (30,79 mmol) sắt và 0,21 ml (2,46 mmol) axit clohydric trong 20 ml etanol 50%. Khuấy hỗn hợp ở dòng hồi lưu ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung từ từ 1,8 g (6,16 mmol) (*R*)-2-(3-(3-xyclopropyl-5-nitrophenoxy)pyrrolidin-yl)etan-1-ol được điều chế trong Bước 2) vào đó. Khuấy hỗn hợp này ở dòng hồi lưu ở

nhệt độ 110°C trong thời gian 1 giờ. Ngay khi phản ứng hoàn thành, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó làm trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước. Thực hiện quy trình lọc trên đó bằng cách sử dụng bộ lọc xelit. Tiếp đó, thực hiện quy trình rửa trên đó bằng cách sử dụng cloroform và metanol. Lớp hữu cơ được tách ra từ đó, mà sau đó được làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng cách sử dụng MPLC (cloroform:metanol=8:1 (thể tích/thể tích)), và cô dung dịch thu được dưới áp suất giảm để bằng cách đó thu được 1,48 g hợp chất mong muốn ở hiệu suất 87%.

[00513] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,83 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,88 (brs, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,51 (m, 2H).

[00514] Bước 4) Điều chế (R)-2-(3-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenoxy)pyrolidin-1-yl)etan-1-ol



[00515]

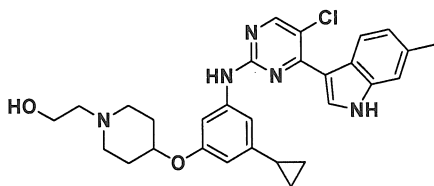
[00516] Thu được 195 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 44% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 6) của Ví dụ 51, ngoại trừ việc sử dụng 230 mg (0,88 mmol) (R)-2-(3-(3-amino-5-xyclopropylphenoxy)pyrolidin-1-yl)etan-1-ol thay cho 1-(2-(3-amino-5-xyclophenoxy)etyl)piperidin-4-ol trong Bước 6) của Ví dụ 51.

[00517] MS (ESI+, *m/z*): 504 [M+H]⁺

[00518] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,76 (bs, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,45 (m, 3H), 7,46 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

[00519] Ví dụ 54: Điều chế 2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-

yl)amino)-5-xyclopropylphenoxy)piperidin-1-yl)etan-1-ol



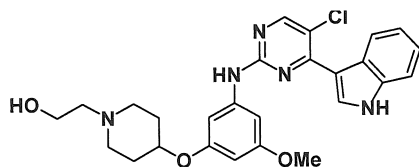
[00520]

[00521] Thu được 185 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 40% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 4) của Ví dụ 53, ngoại trừ việc sử dụng 250 mg (0,90 mmol) 2-(4-(3-amino-5-xyclopropylphenoxy)piperidin-1-yl)etan-1-ol thay cho (*R*)-2-(3-(3-amino-5-xyclopropylphenoxy)pyrrolidin-yl)etan-1-ol trong Bước 4) của Ví dụ 53.

[00522] MS (ESI+, *m/z*): 518 [M+H]⁺

[00523] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,77 (bs, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,40 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,81 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

[00524] Ví dụ 55: Điều chế 2-(4-(3-((5-clo-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)etan-1-ol



[00525]

[00526] Thu được 81 mg hợp chất mong muốn ở hiệu suất 40% theo cách về cơ bản giống như trong Bước 4) của Ví dụ 53, ngoại trừ việc sử dụng 110 mg (0,41 mmol) 2-(4-(3-amino-5-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)etan-1-ol thay cho (*R*)-2-(3-(3-amino-5-xyclopropylphenoxy)pyrrolidin-yl)etan-1-ol trong Bước 4) của Ví dụ 53.

[00527] MS (ESI+, *m/z*): 494 [M+H]⁺

[00528] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,90 (bs, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,21 (m, 2H).

[00529] Ví Dụ Thí Nghiệm

[00530] Hoạt tính ức chế đối với kinaza và hoạt tính ức chế trong sự phát triển tế bào của các hợp chất nêu trên được điều chế trong các Ví Dụ được đánh giá. Kết quả của chúng như sau.

[00531] Ví Dụ Thí Nghiệm 1: Đánh giá hoạt tính ức chế đối với kinaza

[00532] Hoạt tính ức chế của các hợp chất ví dụ trong số các hợp chất nêu trên đối với AXL, CLK2, VEGFR2 (KDR), NUA1 kinaza được đo. Bộ Kit Thử Nghiệm Kinaza Z'-LYTE™-Peptit Tyr 6 (Danh Mục Số PV4122, của hãng Life Technologies) đối với AXL, Bộ Kit Thử Nghiệm Kinaza Z'-LYTE™-peptit Ser/Thr 6 (Danh Mục Số PV3179, của hãng Life Technologies) đối với CLK2, Bộ Kit Thử Nghiệm Kinaza Z'-LYTE™ (Danh Mục Số PV3190, của hãng Life Technologies) đối với VEGFR, và Bộ Kit Thử Nghiệm Kinaza Vạn Năng Adapta™ (Danh Mục Số PV5099, của hãng Life Technologies) đối với NUA1(ARK5) được sử dụng. Các thí nghiệm được tiến hành bởi công ty Life Technologies. Kết quả của sự ức chế hoạt tính (%) ở nồng độ hợp chất là 100 nM đối với mỗi kinaza được thể hiện trong các Bảng từ 2 đến 5.

Bảng 2

Hoạt tính ức chế (phần trăm, %) của hợp chất pyrimidin đối với VEGFR2 kinaza

Hợp chất	Mức độ ức chế (%)
Ví dụ 1	71
Ví dụ 2	46
Ví dụ 6	62
Ví dụ 16	56
Ví dụ 17	67
Ví dụ 38	99
Ví dụ 41	63

Bảng 3

Hoạt tính ức chế (%) của hợp chất pyrimidin đối với AXL kinaza

Hợp chất	Mức độ ức chế (%)
Ví dụ 1	52
Ví dụ 2	56
Ví dụ 6	49
Ví dụ 16	27
Ví dụ 17	66
Ví dụ 38	51
Ví dụ 41	50

Bảng 4**Hoạt tính ức chế (%) của hợp chất pyrimidin đối với NUA1 kinaza**

Hợp chất	Mức độ ức chế (%)
Ví dụ 1	84
Ví dụ 2	71
Ví dụ 6	57
Ví dụ 16	67
Ví dụ 17	72
Ví dụ 38	63

Bảng 5**Hoạt tính ức chế (%) của hợp chất pyrimidin đối với CLK2 kinaza**

Hợp chất	Mức độ ức chế (%)
Ví dụ 1	99
Ví dụ 2	91
Ví dụ 6	66
Ví dụ 16	77
Ví dụ 17	93
Ví dụ 38	97

[00533] Ví Dụ Thí Nghiệm 2: Đánh giá hoạt tính ức chế trong sự phát triển tế bào

[00534] Ủ dòng tế bào RS4-11 trong môi trường nuôi cấy RPMI1640 (huyết thanh thai bò (FBS) 10%) ở nhiệt độ 37°C. Điều chế dòng tế bào đã ủ ở lượng $2,0 \times 10^4$ tế bào/100

μl , và sau đó lắng lên đĩa 96 giếng. Pha loãng theo dãy môi trường RPMI1640 với hợp chất thử nghiệm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 μM đến 0,1 nM ở tỉ lệ 1/10. Tiếp đó, thực hiện ủ trên đó trong thời gian ba ngày. Thực hiện thử nghiệm MTS để đo khả năng sống của tế bào, và tính giá trị ức chế sinh trưởng 50% (GI50) của dòng tế bào bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism. Kết quả của chúng được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6

Hoạt tính ức chế của hợp chất pyrimidin trong sự phát triển tế bào

Hợp chất	GI ₅₀ (nM)
Ví dụ 1	147
Ví dụ 7	33

[00535] Ủ dòng tế bào MV4-11 trong môi trường IMDM (FBS 10%) ở nhiệt độ 37°C. Điều chế dòng tế bào đã ủ ở lượng 2×10^4 tế bào/100 μl , và sau đó lắng lên đĩa 96 giếng. Xử lý môi trường IMDM bằng dịch pha loãng theo đợt của hợp chất thử nghiệm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 μM đến 0,01 nM ở tỉ lệ 1/10. Tiếp đó, thực hiện ủ trên đó trong thời gian ba ngày. Thực hiện thử nghiệm MTS để đo khả năng sống của tế bào, và tính giá trị ức chế sinh trưởng 50% (GI50) của dòng tế bào bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism. Kết quả của chúng được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7

Hoạt tính ức chế của hợp chất pyrimidin (MV-4-11) trong sự phát triển tế bào

Hợp chất	GI ₅₀ (nM)
Ví dụ 30	0,8
Ví dụ 50	1,2
Ví dụ 52	0,8
Ví dụ 53	1,1

[00536] Như thấy rõ từ các Bảng nêu trên, phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế thể

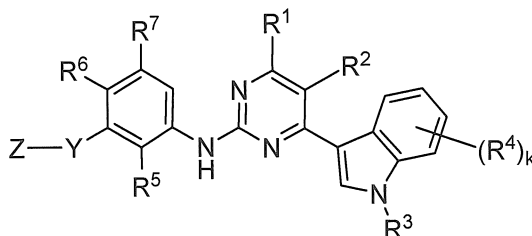
hiện hoạt tính ức chế tốt đối với kinaza và hoạt tính ức chế tốt trong sự phát triển tế bào.

[00537] Mặc dù sáng chế được thể hiện cụ thể và được mô tả có tham chiếu đến các phương án ví dụ của chúng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cần hiểu rằng các thay đổi khác nhau về dạng và chi tiết có thể được tạo ra trong đó mà không nằm ngoài tinh thần và phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Các phương án cần được coi là chỉ có nghĩa mô tả và không nhằm mục đích làm giới hạn sáng chế. Do đó, phạm vi của sáng chế không được xác định bởi phần mô tả chi tiết của sáng chế mà bởi các yêu cầu bảo hộ, và tất cả khác biệt ở trong phạm vi này sẽ được hiểu là được bao gồm trong sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ chất có công thức 1 và muối được dụng của nó:

công thức 1



trong đó, trong công thức 1,

R^1 là hydro, halogen, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C_{1-4} alkoxy,

R^2 là hydro, halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm carboxamit, nhóm formyl, nhóm halo C_{1-4} alkyl, hoặc nhóm C_{1-4} alkyl,

R^3 là hydro, nhóm halo C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{2-4} alkenyl, hoặc nhóm C_{2-4} alkynyl,

mỗi R^4 độc lập là halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, $-SR_c$, $-S(=O)R_c$, $-S(=O)_2R_c$, nhóm halo C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkoxy, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{2-4} alkenyl, nhóm C_{2-4} alkynyl, $-NR_aR_b$, $-CO_2R_b$, hoặc $-CO-NR_aR_b$,

trong đó, mỗi R_a và R_b độc lập là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, và

R_c là nhóm C_{1-4} alkyl hoặc $-NR_aR_b$,

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4,

mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro, halogen, nhóm hydroxy, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm C_{1-4} alkoxy, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{2-4} alkenyl, nhóm C_{2-4} alkynyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, hoặc nhóm C_{3-9} heteroxycloalkyl,

trong đó, mỗi nhóm C_{3-10} xycloalkyl và nhóm C_{3-9} heteroxycloalkyl độc lập không được thế hoặc được thế bằng halogen, nhóm C_{1-4} alkyl, hoặc nhóm halo C_{1-4} alkyl,

R^7 là nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

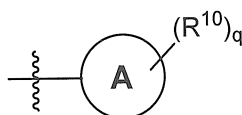
Y là liên kết trực tiếp, $-(CH_2)_m-$, $-O-$, $-O(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mO-$, $-C(=O)-$, $-NR^9-$, $-SO_2-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-CO(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mCO-$, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_mNR^9-$, $-NR^9(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-NR^9-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_mSO_2-$, $-SO_2(CH_2)_m-$, hoặc $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$,

trong đó R^9 là hydro, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, hoặc nhóm C_{3-9} heteroxycloalkyl, và

mỗi m và n độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3,

Z được thể hiện bằng công thức 2:

công thức 2



trong đó, trong công thức 2,

 là nhóm C_{3-10} xycloalkyl hoặc nhóm C_{2-11} heteroxycloalkyl,

mỗi R^{10} độc lập là halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino, nhóm thiol, nhóm formyl, nhóm halo C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{1-4} alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C_{1-4} alkylcarbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{2-4} alkenyl, nhóm C_{2-4} alkynyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{2-9} heteroxycloalkyl, nhóm hydroxy C_{2-9} heteroxycloalkyl, $-NR^{11}R^{12}$, $-COR^{13}$, $-COOR^{13}$, hoặc $-SO_2R^{14}$,

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là hydro, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm halo C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C_{2-4} alkenyl, hoặc nhóm C_{2-4} alkynyl,

R^{13} là hydro, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl, nhóm halo C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{2-4} alkenyl, nhóm C_{2-4} alkynyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, hoặc nhóm C_{2-9} heteroxycloalkyl,

R^{14} là nhóm hydroxy, nhóm halo C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{2-4} alkenyl,

nhóm C₂₋₄ alkynyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₂₋₉ heteroxycloalkyl, nhóm aryl, hoặc -NR_aR_b, và

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5.

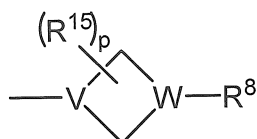
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y là -(CH₂)_m-, -O-, hoặc -C(=O)-.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó Y là -CH₂- hoặc -(CH₂)₂-.

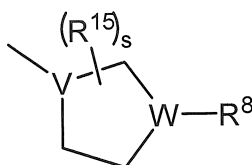
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R⁷ là nhóm xyclopropyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó Z có công thức bất kỳ trong số các công thức từ 3 đến 5:

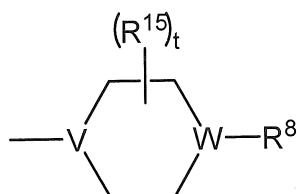
công thức 3



công thức 4



công thức 5



trong đó, trong các công thức từ 3 đến 5,

mỗi V và W độc lập là N hoặc CH, với điều kiện là ít nhất là một trong số V và W không phải là CH,

R⁸ được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, -NR¹¹R¹², nhóm hydroxy C₁₋₄ alkylcarbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm

heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl được thế hydroxy, nhóm halo C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và nhóm C₁₋₄ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

mỗi R¹¹ và R¹² độc lập là hydro, nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

mỗi R¹⁵ độc lập là nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc halogen,

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, và

mỗi s và t độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5, với điều kiện là R⁸ là hydro, hoặc số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, với điều kiện là R⁸ không phải là hydro.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R¹ là hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C₁₋₄ alkoxy,

R² là hydro, halogen, nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm halo C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R³ là hydro,

R⁴ là halogen, nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₄ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

k là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2,

mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là hydro hoặc nhóm hydroxy,

R⁷ là nhóm cyclopropyl,

Y là -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, hoặc -(CH₂)_m-CO-(CH₂)_n-,

$\textcircled{\text{A}}$ là nhóm C₃₋₆ heteroxycloalkyl có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S,

mỗi R¹⁰ độc lập là nhóm hydroxy, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C₃₋₁₀ cycloalkyl, nhóm C₂₋₉ heteroxycloalkyl, nhóm hydroxy C₂₋₉ heteroxycloalkyl, -NR¹¹R¹², hoặc -

COR¹³,

q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3,

mỗi R¹¹ và R¹² độc lập là hydro, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và

R¹³ là hydro, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm halo C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

7. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

Số	Hợp chất
1	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
2	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
3	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(đimetylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
4	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol
5	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol
6	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(đimetylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
7	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
8	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol
9	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol
10	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(đimetylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
11	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol
12	2-(4-(3-((4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)-5-metylpyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
13	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
14	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(etyl(metyl)amino)piperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
15	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(đietylaminopiperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
16	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(3-(đimetylaminopyrolidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-

	1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
17	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
18	<i>N</i> -(3-(4-aminopiperidin-1-yl)-5-xyclopropylphenyl)-5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
19	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
20	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
21	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-1-yl)etan-1-ol
22	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-clo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
23	5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-(4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
24	1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenyl)piperidin-4-yl)azetidin-3-ol
38	2-(4-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
39	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol
40	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)(metyl)amino)propan-2-ol
41	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
42	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol
43	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol
44	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-clo-4-(6-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-3-ol
45	1-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperidin-4-ol
46	(<i>S</i>)-5-clo- <i>N</i> -(3-xyclopropyl-5-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-amin
47	1-(4-(3-((5-clo-4-(6-flo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxyetan-1-on
48	1-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxyetan-1-on
49	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-etyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylbenzyl)piperazin-1-yl)etan-1-ol
51	1-(2-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenoxy)etyl)piperidin-4-ol
53	(<i>R</i>)-2-(3-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-xyclopropylphenoxy)pyrolidin-1-yl)etan-1-ol
54	2-(4-(3-((5-clo-4-(6-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-

xyclopropylphenoxy)piperidin-1-yl)etan-1-ol

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó:

mỗi R^1 , R^3 , R^5 và R^6 là hydro,

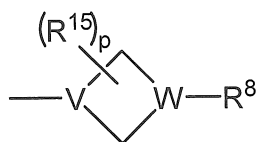
R^2 là hydro hoặc halogen,

R^4 là nhóm C_{1-4} alkyl hoặc halogen,

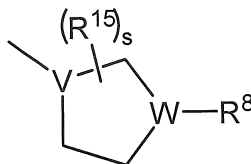
Y là liên kết trực tiếp, $-CH_2-$, $-O-$, etylenoxy, hoặc $-C(=O)-$, và

Z có công thức bất kỳ được chọn từ các công thức từ 3 đến 5:

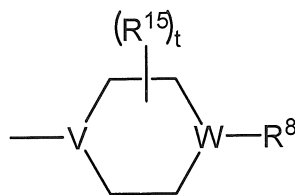
công thức 3



công thức 4



công thức 5



trong đó, trong các công thức từ 3 đến 5,

mỗi V và W độc lập là N hoặc CH, với điều kiện là ít nhất một trong số V và W không phải là CH,

R^8 được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, $-NR^{11}R^{12}$, nhóm hydroxy C_{1-4} alkylcarbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl được thế hydroxy, nhóm halo C_{1-4} alkyl mạch

thẳng hoặc mạch nhánh, và nhóm C₁₋₄ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

mỗi R¹¹ và R¹² độc lập là hydro, nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

mỗi R¹⁵ độc lập là nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc halogen,

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, và

mỗi s và t độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5, với điều kiện là R⁸ là hydro, hoặc số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, với điều kiện là R⁸ không phải là hydro.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó:

Y là liên kết trực tiếp hoặc -CH₂-,

Z có công thức 4 hoặc công thức 5,

R⁸ là hydro, nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl được thế hydroxy, và

mỗi R¹⁵ độc lập là nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc halogen.

10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và chất mang dược dụng.